

Diplomarbeit

Allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation bei Lipopolysaccharide -
responsive beige-like anchor protein (LRBA)- Mangel:
eine weltweite retrospektive Studie

eingereicht von

Katrin Böhm

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für pädiatrische Hämato-Onkologie

unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Markus Seidel

Graz, den 03.09.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.09.2017

Katrin Veronika Sandra Böhm eh.

Vorwort

Schon immer bestand großes Interesse und Bewunderung meinerseits am Fach der Hämato-Onkologie in der Kinderheilkunde. Zu Beginn dieser Diplomarbeit war mir durchaus bewusst, dass diese Arbeit eine Herausforderung für mich darstellen wird, da die Immunologie und Hämatologie im Studienplan der Medizinischen Universität Graz nur einen relativ geringen Anteil einnehmen, und mir dadurch zum Teil einfache Grundkenntnisse fehlten.

Dies stellte jedoch auch eine Motivation für mich dar, genau dieses Thema auszuwählen und ich sah es als Möglichkeit, mich in einen für mich noch eher unbekanntem Bereich der Medizin einzulesen.

Während des Einarbeitens bemerkte ich, dass man sich nicht von scheinbar unendlich komplizierten Texten aus der Immunologie abschrecken lassen darf.

Selbstverständlich war es anfangs aufwendig, sich in das Basiswissen einzulesen und viele Begriffe nachzulesen, aber je weiter ich mich mit der Materie beschäftigte, desto spannender wurde es.

Besonders viel Freude hat mir auch die Datensammlung und Zusammenarbeit mit den anderen Zentren bereitet. Die Tatsache, dass PatientInnen aus aller Welt in unserer Datei Bestandteil sind, fasziniert mich und zeigt mir, wie wichtig eine globale Kommunikation ist.

Danksagungen

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Prof. Dr. med. Markus Seidel für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit und für die Bereitstellung benötigter Materialien.

Zudem möchte ich den zuständigen Betreuern der anderen Zentren, für die zur Verfügung gestellten Daten und Informationen danken.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine großartige Familie und meinen Lebensgefährten. Danke, dass ihr mich immer unterstützt und in jeder Lebenslage für mich da seid.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Glossar und Abkürzungen.....	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	10
Zusammenfassung	11
Abstract.....	13
1 Einleitung.....	15
1.1 LRBA: Begriffserklärung.....	15
1.1.1 Ähnlichkeit zu CHS1/Beige	15
1.1.2 LRBA als Anker- Gen.....	16
1.2 Expression	16
1.3 LRBA als seltene Erkrankung	17
1.4 Erbgang und Krankheitsbeginn	17
1.5 Entdeckung	18
1.5.1 LPS als Reiz	18
1.5.2 Gen-Trapping.....	18
1.6 Aufbau, Aufgaben und Lokalisation des Gens	18
1.6.1 Isoformen	18
1.6.2 Lokalisation der LRBA Proteine	19
1.6.3 Struktur des Proteins.....	19
1.6.4 Dömanen	19
1.6.5 Vermutete Funktionen der Domänen	20
1.7 Vermuteter Pathomechanismus bei LRBA- Mangel.....	21
1.7.1 Autoimmunerkrankung und Immundefekt	22
1.7.2 Molekularer Einfluss von LRBA auf Vesikeltransporte	22
1.7.3 Physiologischer Aktivierungsprozess der T-Zelle mit Bildung von CTLA-4	23
1.7.4 Aufgaben von CTLA-4.....	24
1.7.5 Einfluss von LRBA auf CTLA-4	24
1.7.6 Weitere molekulare Einflüsse von LRBA.....	25
1.7.7 Zelluläre Auswirkungen bei LRBA Defekt	25
1.7.8 Ähnliche Symptome bei anderen WBW Genen	26
1.8 Einordnung des LRBA Mangels	26
1.8.1 Kombiniertes Immundefekt mit Immundysregulation	26
1.8.2 Ähnlichkeit mit anderen Syndromen.....	26
1.9 Bisherige Therapieformen bei LRBA Defizienz	28
1.10 Allogene Hämatopoetische Stammzellentransplantation bei Autoimmunerkrankungen und Immundefekten	29
1.11 Hämatopoetische Stammzellentransplantation bei LRBA Defekt.....	30
1.11.1 Zielsetzung und Fragestellung	30
1.11.2 Risiken/ Nachteile und Vorteile einer HSCT bei LRBA- Mangel.....	31
1.11.3 Einschränkungen der Arbeit.....	31
1.11.4 Abgrenzungen der Arbeit	31

1.11.5 Parallel entstandene Publikationen	32
2 Patienten und Methoden	33
2.1 Material	33
2.1.1 Datenakquisition und Datenanalyse	33
2.2 Statistik	34
2.2.1 Ausmaß der Studie	34
2.2.2 Fallzahl	34
2.2.3 Art des Studiendesigns	35
2.2.4 Nullhypothese(n)	35
2.2.5 Alternativhypothese	35
2.2.6 Hauptzielgröße	35
2.2.7 Nebenzielgrößen	35
2.2.8 Statistische Analyse	36
2.2.9 Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.3 Daten und Datenschutz	37
2.3.1 Datenschutz	37
2.3.2 Datenumfang	37
2.3.3 Zeitraum der Datenerhebung	37
2.3.4 Symptome vor der HSCT	38-41
2.4 Darstellungsformen	42
2.4.1 Einleitung	42
2.4.2 Ergebnisse	42
2.4.3 Diskussion	43
2.5 Ethikantrag	43
2.5.1 Nutzen/ Risikoverhältnis	43
2.5.2 Einschluss von Personen aus geschützten Gruppen	44
3 Ergebnisse	45
3.1 Hauptindikationen zur Transplantation	45
3.2 Symptome nach einer Hämatogenen- Stammzellentransplantation bei LRBA- Mangel	47-49
3.3 Hauptzielgröße: Krankheitsverlauf nach der allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation	50
3.4 Komplettremission	51
3.4.1 Patientin 2	51
3.4.2 Patient 7	51
3.4.3 Patientin 10	52
3.4.4 Patientin 11	52
3.5 Teilremission ohne weiterführende Therapie	53
3.5.1 Patient 1	53
3.5.2 Patientin 5	54
3.6 Teilremission mit weiterführender Therapie	54
3.6.1 Patient 3 und Patient 9	54
3.7 Tödlicher Verlauf nach HSCT	55
3.7.1 Patientin 4	55
3.7.2 Patientin 6	56
3.7.3 Patientin 8	57
3.7.4 Patient 12	58

3.8	Chimärismus und Spendertyp	59
3.8.1	Chimärismus	59
3.8.2	Spendertyp.....	60
3.8	Therapie vor und nach HSCT.....	61
4	Diskussion	62
4.1	Potentiell kurativer Effekt.....	62
4.1.1	Chimärismus und Spendertyp	62
4.1.2	Rückgang der Symptome.....	64
4.1.3	Bisher keine vollständigen Rezidive	66
4.1.4	Rückgang der medikamentösen Therapie	66- 668
4.1.5	LRBA- unabhängige Todesursachen	69
4.2	Risiken und Nachteile einer Stammzellentransplantation.....	70
4.2.1	Toxizität in der Konditionierungsphase	70-72
4.2.2	Infektionsgefahr in der aseptischen Phase	73
4.2.3	Graft-versus- Host Erkrankungen.....	74
4.2.4	Infektionsrisiko und Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva in kritischer Phase.....	76-77
4.2.5	Rezidiv	78
4.3	Limitation der Studie.....	79
4.3.1	Niedrige Fallzahl und Follow-up	79
4.3.2	Möglicher Einfluss der Vorbehandlung mit Immunsuppressiva auf den Therapieerfolg.....	79
4.3.3	Definition von „weiterführender Therapie“	80
4.4	Ausblick und Anregungen	81
5	Conclusio	82
5.1	Potentiell kurativer Effekt.....	82
5.2	Risiken und Folgen.....	83
5.3	Limitationen der Studie.....	84
6	Literaturverzeichnis.....	85

Glossar und Abkürzungen

Abatacept	“cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4”, CD152
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
ADV	Adenovirus
AI	Autoimmunität
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AK	Antikörper
ALPS	autoimmun- lymphoproliferatives Syndrom
ALPS	autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom
APC	Antigenpräsentierende Zelle
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CMV	Cytomegalievirus
CTLA-4	“cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4”, CD 152
CVID	Common variable immunodeficiency
D.M.	Diabetes Mellitus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion
HSCT	Hämatopoetische Stammzellentransplantation
HSV1	Herpes-Simplex-Virus 1
HWI	Harnwegsinfekt
IBD	inflammatory bowel disease, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
IPEX	“immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy”, X-linked
ITP	Immunthrombozytopenie
IVIG	intravenöse Immunglobulingabe
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
LPE	lymphoproliferative Erkrankung

LPS	Lipopolysaccharide
LRBA	„LPS responsive beige-like anchor protein“
MOV	Multiorganversagen
MSD- Spender	„Matched-Sibling-Donor“- Spender: passender Spender, Geschwisterteil
PKA	Proteinkinase A
PL	Proliferation
PL	Proliferation
PTTR	Pattern Recognition Receptors
Rituximab	anti-CD20- Antikörper
RV	RS- (respiratory- syncytial) Virus
SCIG	subcutane Immunglobulingabe
SNV	single nucleotide variant
TLR	Toll-like-receptor
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TR	Therapieresistenz
Treo	Treosulfan
UTI	Infektionen des Urogenitaltrakts
VZV	Varizella-Zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 LRBA Protein Struktur (6)	19
Abbildung 2 Aktivierungsmechanismus T-Zelle [selbst erstellt]	23
Abbildung 3 Expression von CTLA-4 [selbst erstellt]	25
Abbildung 4 Indikationen bzw. Hauptproblematik aller PatientInnen vor HSCT	45
Abbildung 5 Outcome nach einer HSCT bei LRBA Defekt	50
Abbildung 6 Nachbehandlung der überlebenden Teilnehmer	62
Abbildung 7 Rückgang der Symptome im Median	64
Abbildung 8 individueller Rückgang der Symptome nach der HSCT	64
Abbildung 9 Einzelne Symptome vor und nach der HSCT im Detail	65
Abbildung 10 Medikamentöse Therapie vor und nach der HSCT	66
Abbildung 11 Überblick der notwendigen medikamentösen Therapie nach einer HSCT	68
Abbildung 12 Bei LRBA verwendete Chemotherapeutika im Überblick	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Symptome nach HSCT bei LRBA- PatientInnen	41
Tabelle 2 Indikationen bzw. Hauptproblematik vor HSCT – Darstellung der einzelnen PatientInnen	46
Tabelle 3 Symptome nach HSCT bei LRBA- PatientInnen	49
Tabelle 4 HSCT- Komplikationen und Todesursachen der verstorbenen transplantierten LRBA Patientinnen	55
Tabelle 5 Spender- Chimärismus (20)	60
Tabelle 6 Art des Spenders (20)	60
Tabelle 7 Therapie der HSCT PatientInnen vor der HSCT	61
Tabelle 8 Therapie der HSCT PatientInnen nach der HSCT	61
Tabelle 9 Nebenwirkungen durch Cytostatika	71
Tabelle 10 akute und chronische GvHD im Vergleich	74
Tabelle 11 Immunsuppressiva nach einer Transplantation	76
Tabelle 12 spezifische Nebenwirkungen einiger Immunsuppressiva	77

Zusammenfassung

Bei dem **LRBA** (LPS responsive beige-like anchor protein) - Defekt handelt es sich um einen schweren, angeborenen **Immundefekt** mit **autoimmuner Neigung**, der sich meist im Kindesalter manifestiert und sich durch einen vielfältigen Phänotyp präsentiert. Es scheint, als ob es sich um eine **Kombination** aus **Syndromen** (autoimmun lymphoproliferatives Syndrom, variabler Immundefekt, Immundysregulation Polyendocrinopathie Enteropathie X-linked Syndrom) mit Assoziation zu **Lymphomen** handelt.

Zum bisherigen Therapieschema zählt vor allem eine **medikamentöse immunsuppressive Therapie**, wobei der CTLA-4 Agonist **Abatacept** eine wichtige Rolle einnimmt. Weiters kommen andere Immunsuppressiva, Antibiotika, IVIG und SCIG zum Einsatz. Allerdings ist dadurch kein kurativer Erfolg und kein Verhindern eines „natürlichen“ LRBA-Verlaufes zu erwarten. Es ist fraglich, welchen Effekt eine allogene Stammzellentransplantation bei LRBA-PatientInnen hat, da eine HSCT zwar bei vielen schweren, angeborenen Immundefekten Therapie der Wahl ist, allerdings bei Autoimmunerkrankungen bisher weniger etabliert ist.

Zur Datensammlung wurden bereits **publizierte Kohorten** (Gamez-Diaz et. AL. 2016 und Alkhairy-et-al.2016) verwendet und eine internationale Sammlung von der Inborn Errors Working Party (**IEWP**) und der European Society for Immunodeficiencies (**ESID**) im Zeitraum von 2016-2017 durchgeführt.

Von den bisher **zwölf transplantierten LRBA- PatientInnen** überlebten **2/3** die Transplantation und wurden innerhalb dieser Arbeit in drei Gruppen bezüglich ihres Remissionsstatus unterteilt: **Komplettremission (50%)**, **Teilremission ohne weitere Therapie (25%)** und **Teilremission mit weiter benötigter** (immunsuppressiver) **Therapie (25%)**. Demnach war bei 75% der überlebenden PatientInnen keine immunsuppressive Therapie nach der Transplantation mehr notwendig, was auf einen **kurativen Erfolg** hinweist. Vier PatientInnen starben auf Grund typischer Komplikationen der HSCT, welche unabhängig von der Erkrankung auftraten.

Der Remissionsstatus scheint dabei von der Art des **Konditionierungsverfahren** und dem **LRBA-Status des Spenders** unabhängig zu sein. Die erfolgreichsten Ergebnisse der HSCT zeigten die PatientInnen mit einem **hohen Spender-Chimärismus** (*Komplettremission und Teilremission ohne weitere Behandlung*). Nur die beiden PatientInnen mit Chimärismus-Werten unter 90% zeigten *Teilremission mit weiterer Behandlungsnotwendigkeit*.

Vor allem für PatientInnen mit **therapierefraktären und/oder schweren Manifestationen** oder für Länder, in denen **Abatacept nicht zur Verfügung** steht, stellt eine HSCT eine gute Möglichkeit dar.

Es ist auf die **niedrige Fallzahl** (n=12) und das **knappe Follow-up** (20 Monate im Median) hinzuweisen. Es bedarf weitere Jahre mit Erfahrungen von transplantierten LRBA-PatientInnen, und anhand der vorliegenden Daten kann ein positiver Einfluss einer (bestimmten) immunsuppressiven Behandlung vor HSCT auf den Erfolg der HSCT nicht bestätigt aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Abstract

LRBA (LPS-responsive beige-like anchor protein) deficiency is a **severe congenital immunodeficiency with autoimmune symptoms**, usually with an onset during childhood. It appears to be a **combination of syndromes** (autoimmune lymphoproliferative syndrome, common variable immunodeficiency, immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) and association with **lymphoma**.

Up to now the standard therapy includes a **immunosuppressive drug treatment** especially with CTLA-4 agonist **Abatacept** and other immunosuppressants, antibiotics, IVIG and SCIG for additional use; but all of them might not prevent the long-term deterioration. Although allogeneic stem cell transplantation (HSCT) is the first line therapy of many severe inborn immunodeficiencies, it is not established for patients with autoimmune diseases. This raises the question, if HSCT could be considered as a possibility for patients with LRBA deficiencies.

Already published cohorts (Gamez-Diaz et. AL. 2016 und Alkhairy-et-al.2016) as well as international cooperations within the Inborn Errors Working Party (**IEWP**) and the European Society for Immunodeficiencies (**ESID**) between 2016 and 2017, were used for data collection.

There were **8 of the 12** transplanted LRBA-patients, who survived the transplantation. In this thesis those patients were later divided into three groups, based on their remission status: **Complete remission (50%)**, **partial remission without further therapy (25%)** and **partial remission with additional (immunosuppressive) therapy (25%)**. Considering that immunosuppressive therapy was not necessary for 75% of the surviving patients after transplantation, it seems, as if HSCT could had a **curative effect** on LRBA deficiency. Four patients died, due to typical complications of the HCTS, unrelated to the disease.

Thus, HSCT could be the best opportunity to reduce symptoms of patients **resistant to treatment** and/or with **severe manifestation** or for countries with **no resources for Abatacept**.

It seems that the remission status is not dependent on the **donor's LRBA status** or on the **type of conditioning**. The best results of HSCT were found in patients with a **full donor chimerism** (*complete or partial remission without further therapy*). Only the two patients in *partial remission with additional therapy* showed chimerism data under 90%.

Though it needs to be pointed out, that due to low number of cases (n= 12) and short follow up (20-month median), more experience of LRBA-patients with HSCT will be mandatory. Moreover, the possibility of a positive influence of a certain pre-HSCT treatment with immunosuppressants on the overall outcome cannot be ruled out.

1 Einleitung

1.1 LRBA: Begriffserklärung

Unter dem **Lipopolysaccharide (LPS) responsive beige-like anchor protein (LRBA)** versteht man ein vom LRBA Gen am Chromosom 4q31 codiertes Protein, welches eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von **Autoimmunerkrankungen** und eines **Immundefektes** einzunehmen scheint und bei einem Defekt bzw. Mangel es demnach zu Störungen in der Homöostase unseres Immunsystems kommen kann. (6)

Es handelt sich dabei um einen schweren, primären Immundefekt, welcher sich durch ein variables klinisches Bild in Form einer **Immunschwäche** mit **Neigung zur Autoimmunität**, einem **Immundysregulation- Polyendokrinopathie- Enteropathie Syndrom**, einem **X-linked (IPEX) Syndrom** sowie durch eine **Assoziation mit Lymphomen** präsentiert. (20)

Wie bereits der Name („**beige-like**“) schon vermuten lässt, scheint eine starke Ähnlichkeit zwischen LRBA und dem CHS1/Beige Protein vorhanden zu sein. Auch Merkmale eines A- Kinase- Anker- Proteins (AKAP) finden sich im LRBA Protein wieder („**anchor-protein**“). (7)

1.1.1 Ähnlichkeit zu CHS1/Beige

CHS1/beige Proteine scheinen neben einigen weiteren Funktionen eine wichtige Rolle im intrazellulären Vesikeltransport einzunehmen. (7)

Liegt eine Mutation in den codierenden Genen für das CHS1/ Beige Protein vor, kann seine Funktion nicht mehr richtig aufrechterhalten werden und es kommt zur Funktionseinschränkung der NK Zellen, CTL und der Granulozyten. Typischerweise kommt es dann zu riesigen Vesikeln, welche sich um den Nukleus gruppieren und ihren Inhalt nicht freisetzen können. Allerdings konnte noch kein direkter Zusammenhang zwischen CHS1/Beige und dem intrazellulären Transport bewiesen werden. (7)

Klinisch äußert sich ein Defekt im CHS1/Beige Protein in Form eines Chediak-Higashi- Syndroms, einer autosomal- rezessiven Erkrankung, welche selten ist, aber für gewöhnlich fatal verläuft. Systemische Immundefekte, periphere neurologische Störungen, Blutungsstörungen und eine Hypopigmentierung (Albinismus) sind die Folgen des gestörten Vesikeltransports in verschiedensten Zelltypen/Geweben. (8)

1.1.2 LRBA als Anker- Gen

Neben der Ähnlichkeit des LRBA Gens zu den CHS1/beige Genen, handelt es sich bei dem LRBA Gen zudem um ein **Anker- Gen**, welches für die **A-Kinase-Anker-Proteine** codiert. Die cAMP- abhängige Proteinkinase besteht aus einem Tetramer, aus zwei regulatorischen Untereinheiten (R-Einheiten) und zwei katalytischen Untereinheiten (C-Einheiten). (7)

A- Kinase Anker-Proteine binden die **Proteinkinase A (PKA)** hydrophob an den R-Einheiten. Dadurch kommt es zu einer subzellulären Translokation mit anschließender Aktivierung durch eine cAMP Bindung. An den jetzt freien C- Einheiten können unterschiedliche Stoffe nun phosphoryliert werden. A- Kinase- Ankerproteinen sind allerdings nur funktionell und nicht strukturell miteinander verwandt, da sich ihre Sequenz unterscheidet. (7)

1.2 Expression

Neben der Ähnlichkeit zum CHS1/Beige und Anker Gen findet man in dem Namen „**LPS- responsive beige-like anchor protein**“ bereits Informationen über die Aktivierung zur Bildung des Proteins. Bakterielle Lipopolysaccharide (**LPS**) induzieren die Expression in B-Zellen und Makrophagen in unterschiedlichen Geweben (hämatopoetischen, neuralen, gastrointestinalen und endokrinen Zellen). (9)

LRBA scheint also die Signaltransduktion in vielen unterschiedlichen Gewebearten zu beeinflussen. Denn im Rahmen einer physiologischen Immunantwort kommt es durch LRBA zur Reifung der Immunzellen in unserem Körper. Durch die bakterielle

Stimulation (LPS) wird die Expression von LRBA in B-Zellen und Makrophagen um das 2-4- fache hochreguliert, um optimal auf den Erreger durch eine adäquate Immunreaktion reagieren zu können. Ohne eine LPS- Stimulation ist die LRBA- mRNA nur schlecht detektierbar. (7)

Da die klinische Auswirkung eines Mangels an LRBA, die LRBA Defizienz, sich vor allem in Störungen des Immunsystems mit Infektanfälligkeit und Multi-Organ-Autoimmunität auswirkt, aber wenige Symptome in anderen Organen auftreten, bzw. nicht-immunologische Symptome unbekannt sind, vermutet man, dass eine hämatopoetische Stammzellentransplantation einen kurativen Effekt haben könnte.(1)

1.3 LRBA als seltene Erkrankung

Weltweit sind bisher etwa **72 PatientInnen** mit einem LRBA- Defekt bekannt, von denen nach derzeitigem Stand **zwölf transplantiert** wurden. Vor der Erstellung dieser Diplomarbeit gab es zwei große publizierte Kohorten mit insgesamt 47 PatientInnen (sieben davon wurden transplantiert) und einige Einzelpatientenberichte. Zum besseren Überblick über alle betroffenen LRBA PatientInnen und denen, die bereits eine HSCT erhielten, wurde eine Gesamtkohorte im Rahmen dieses Projekts angefertigt und eine internationale Umfrage durchgeführt.

1.4 Erbgang und Krankheitsbeginn

Ein LRBA Gendefekt äußert sich, soweit dies aus bisherigen Publikationen entnommen werden kann, zumeist bereits im **frühen Kindheitsalter** und bestätigt die essentielle Funktion von LRBA in einem normalen Immunsystem. (6) Da es sich bei dem LRBA Mangel um einen **autosomal-rezessiven** Erbgang handelt, fallen nur homozygote Träger symptomatisch auf. (2) Auffällig ist, dass besonders Kinder mit **konsanguinen** Eltern, von dem Gendefekt betroffen sind. (4)

1.5 Entdeckung

1.5.1 LPS als Reiz

Wie bereits im Kapitel der 1.2 Expression erwähnt, erfolgt ein Reiz für die Expression von LRBA über LPS. Diese Kenntnis wird sich ebenfalls im Labor zu Nutze gemacht, um eine Expression von LRBA zu verstärken. (7)

1.5.2 Gen-Trapping

Zum Detektieren des LRBA Gens wurde das Verfahren des Gen-Trappings verwendet, welches zur Ermittlung unbekannter Gene dient. Dabei wird eine Fusionierung von einem Escherichia coli Gen (Operator) mit einem zellulären Gen auf transkriptionaler als auch auf translationaler Ebene durchgeführt. (7) Um eine längere Gensequenz zu erhalten, wurde ein Primer aus der gewonnenen Sequenz erstellt und restliche PCR Fragmente aus cDNA Bestandteilen von B-Lymphozyten aus Mäusen gewonnen. Es zeigte sich schließlich eine große Ähnlichkeit zwischen den humanen und den murinen LRBA Genen, sowie eine 90% Übereinstimmung der gebildeten Proteine. (6)

1.6 Aufbau, Aufgaben und Lokalisation des Gens

1.6.1 Isoformen

Bisher wurden **drei** Isoformen von muriner mRNA von LRBA beschrieben, wobei das Verhältnis der einzelnen Isoformen stark in den unterschiedlichen Geweben variiert. Alle drei Isoformen besitzen eine BEACH- Domäne, aber unterscheiden sich in der Anzahl ihrer WD40 Einheiten, in ihren codierenden Sequenzen, dem 3'-Ende, und dem Stopcodon. (7) Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur bezüglich einer Isoform überzeugende Daten. (7) Es scheint, als wäre die Isoform 1 die häufigste vorzufindende Isoform, wobei sich Isoform 1 und Isoform 2 nur im Exon 39 unterscheiden sollen. (9)

1.6.2 Lokalisation der LRBA Proteine

Wie auch die sieben restlichen Genprodukte aus der WBW Familie, lokalisieren sich die LRBA Proteine neben vesikulären Bestandteilen der Zelle (ER, Lysosome, Golgi-Apparat, Plasmamembran, perinukleäres ER). Dies ist deutlich im immun-elektronischen Mikroskop und mit Hilfe von GFP Fluoreszenzen erkennbar und verstärkt den Verdacht, dass LRBA eine mitsteuernde Funktion auf den vesikulären Transport innerhalb der Zelle hat. (7)

1.6.3 Struktur des Proteins

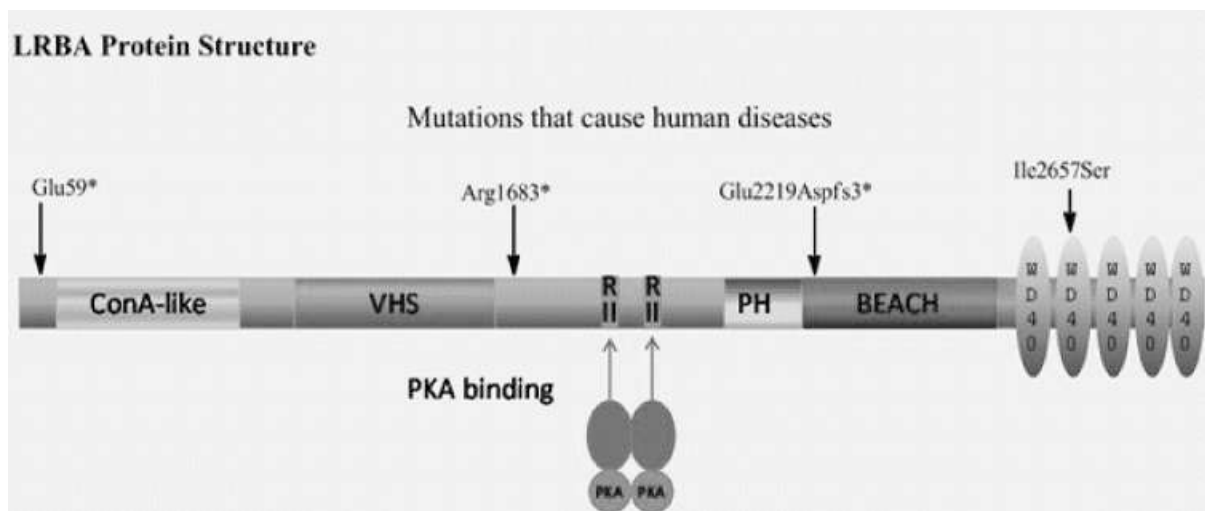


Abbildung 1 LRBA Protein Struktur (6)

Das humane LRBA Protein ist mit 319 kD ein relativ großes Protein und gehört zur Gruppe der **WDL-BEACH-WD40 (WBW) Proteinfamilie**. Hierbei ist zu erwähnen, dass mutierte LRBA Proteine, je nach Anbindungsregion der Antikörper, per Western Blot nicht immer nachgewiesen werden können. (6)

1.6.4 Dömanen

Das LRBA Protein besteht aus einer Vielzahl von Domänen (6): Es enthält unter anderen eine **Con A- Lektin (Concanavalin A- Lektin) ähnliche Bindungsdomäne**,

eine **VHS-** (*vacuolar protein sorting – 27*) Einheit, eine **PH-**(*Plekstrin Hology*)- like-Domäne sowie zwei **RII-Bindungsdomänen** zur Bindung der Proteinkinase A. (6)

Eine **BEACH Domäne** besteht aus beige/ CHS1 Einheiten und am terminalen C-Ende befinden sich WD40 Wiederholungen, welche in ihrer Anzahl je nach Isoform variieren. (7)

1.6.5 Vermutete Funktionen der Domänen

Über die Aufgabengebiete der spezifischen Domänen gibt es derzeit nur Vermutungen, da ihre Funktionen bisher noch nicht vollständig erforscht sind (5–7):

- Aufgabe der **Con A- Lektin-** ähnlichen Domäne scheint eine Bindung von Oligosaccharide, die mit dem Proteintransport und der Proteinsortierung assoziiert sind, zu sein. (6)
- Es wird angenommen, dass die **VHS-Domäne** ebenfalls eine wichtige Rolle im Vesikeltransport spielt. Dies scheint durch die Bindung an sortierenden Rezeptoren, die für den gezielten Transport von Proteinen zwischen ER und Golgiapparat zuständig sind, zu geschehen. (6)
- Die mögliche Funktion der beiden regulatorischen **RII Untereinheiten** wird in Form eines *Zwei-Signal-Modells* beschrieben (7):

Durch einen LPS- Reiz (*1.Signal*) kommt es zur Phosphorylierung der Beach Domänen im LRBA Protein und dadurch zu einer LRBA/ PKA Komplex- Bildung. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich bei dem LRBA Protein um ein A- Kinase Anker-Protein mit der Aufgabe, die Proteinkinase A (PKA) an ihrer R-Domäne zu binden, um eine cAMP-abhängige Phosphorylierung an der C-Domäne zu ermöglichen. In einem LRBA- Protein gibt es für die Bindung mit einer PKA zwei zuständige *RII-Domänen*. Der LRBA/PKA- Komplex kann nun an intrazelluläre Vesikel und Membranproteine binden, um an die Plasmamembran transportiert zu werden. Für den Prozess der Translokation

der PKA scheint eine Mikrotubuli-Bindung über die *CHS1- Bindungsdomäne* verantwortlich zu sein. (7)

An der Membran ist nun ein 2. *Signal* notwendig. Das daraus entstehende cAMP bindet an den LRBA/ PK-A-Komplex, wodurch die PKA aus dem Komplex freigesetzt wird und mit ihren C-Untereinheiten cytoplasmatische Rezeptoreinheiten phosphorylieren kann. Diese Rezeptoren binden nun die WD- Einheiten von LRBA und es kommt zur Vesikelfusion der Membran- und Transportproteine mit der Plasmamembran und dadurch zur möglichen Ausschleusung der transportierten Inhaltsstoffe.(7)

- Zur Aufrechterhaltung des CTLA-4 Gleichgewichtes innerhalb der T-Zellen sind die ***Plekstrin Hology (PH)-like Domäne*** und die ***BEACH- Domäne*** zuständig und sind der WD40 Domäne vorangestellt. (5,7)
- Die ***BEACH Domäne*** besitzt eine SH2, SH3 und eine Tyrosinkinase- Bindungsseite, wodurch eine Phosphorylierung stattfinden kann. (7)
- Die **wiederholenden WD40 Anteile** (Anzahl abhängig von Isoform) scheinen ebenfalls bei zahlreichen Vorgängen innerhalb der Zelle, wie beispielsweise dem Vesikeltransport oder der Signalübertragung beteiligt zu sein. (6) Mögliche Bindungspartner dieser Domäne konnten bisher noch nicht detektiert werden. (5)
- Eine ***LC3-Interaktionsregion*** (LIR), die an Autophagie beteiligt ist, soll sich ebenfalls auf dem LRBA Gen befinden. (6)

1.7 Vermuteter Pathomechanismus bei LRBA- Mangel

Um die unterschiedlichen Therapiemethoden bei LRBA- Defizienz besser verstehen zu können, soll kurz auf den Pathomechanismus des Gendefekts eingegangen werden.

1.7.1 Autoimmunerkrankung und Immundefekt

Bisher können diesbezüglich einige Hypothesen aufgestellt werden, die vor allem durch die Symptome der Betroffenen und durch Behandlungserfolge mit dem CTLA-4 Agonisten **Abatacept** zu vermuten sind. Es ist davon auszugehen, dass es durch den Gendefekt zu einem fehlerhaften Transport von CTLA-4 an die Oberfläche der Zelle kommt. (9)

CTLA-4 ist für die Funktion von regulatorischen T (Treg) -Zellen höchst relevant, wie die lebensbedrohliche Autoimmunität bei CTLA-4 Knockout Mäusen (6) und die erst kürzlich beschriebene, dominant erbliche Haploinsuffizienz von CTLA-4 beim Menschen zeigt. (9) Folge einer verminderten Treg Funktion bei der LRBA Defizienz ist demnach auch eine überschießende **Autoimmunreaktion und Immundysregulation**, die der CTLA-4- Mangelkrankung, der Immundysregulation Polyendokrinerkrankung, Enteropathie, X-linked (IPEX) Syndrom, oder auch dem autoimmunen lymphoproliferativen Syndrom stark ähnelt. (2) Zudem kommt es durch eine gestörte Autophagie, erhöhter Apoptose und einer Störung in der B-Zellreifung zusätzlich zu einem **Immundefekt**. (10)

Die Tatsache, dass eine Immundefizienz (**hypoimmuner Status**) zeitgleich mit autoimmunen Prozessen (**hyperimmuner Status**) auftreten kann, scheint auf den ersten Blick paradox. Grund für eine derartige Koexistenz ist die zelluläre Störung und Dysregulation in B- und T-Zellen. (11)

1.7.2 Molekularer Einfluss von LRBA auf Vesikeltransporte

Durch eine verminderte Existenz von gesundem LRBA scheint es, ähnlich wie bei einer CHS1/Beige Mutation, zu Störungen im *CTLA-4 abhängigen Vesikeltransport* zu kommen. (7) Auf die Aufgaben von CTLA-4 wird im Kapitel 1.7.4 genauer eingegangen. Zusätzlich kann es zur Behinderung bei der *Ausschleusung von Zytokinen und Antikörpern* oder beim *Transport von Plasmamembranproteinen* an die Mem-

branoberfläche kommen. Auch die *Fortbewegung von Proteinen* zwischen den verschiedenen Membrankompartimenten und deren *Abbau* durch Proteasome oder Lysosome/ *Autophagie* kann gestört sein. (6)

Eine mögliche Erklärung über den Einfluss von LRBA auf den Vesikeltransport in Form des Zwei- Signal- Modells, wurde im Kapitel 1.7.3 Struktur von LRBA, bereits erläutert.

1.7.3 Physiologischer Aktivierungsprozess der T-Zelle mit Bildung von CTLA-4

Nachdem eine Antigen-präsentierende Zelle (APC) über seine Toll-like-Rezeptoren (TLR) einen Erreger über die PRR Rezeptoren erkannt hat, werden unter anderem die Oberflächenmarker CD80 und CD86 gebildet, welche mit den Oberflächenmarkern CD28 auf den T-Zellen interagieren. Dadurch wird die T-Zelle aktiviert und eine Immunreaktion in Gang gesetzt. Um eine überschießende Immunreaktion zu verhindern, werden ebenfalls bremsende Mechanismen aktiviert, zu deren unter anderem die Bildung von **CTLA-4** zählt. (10)

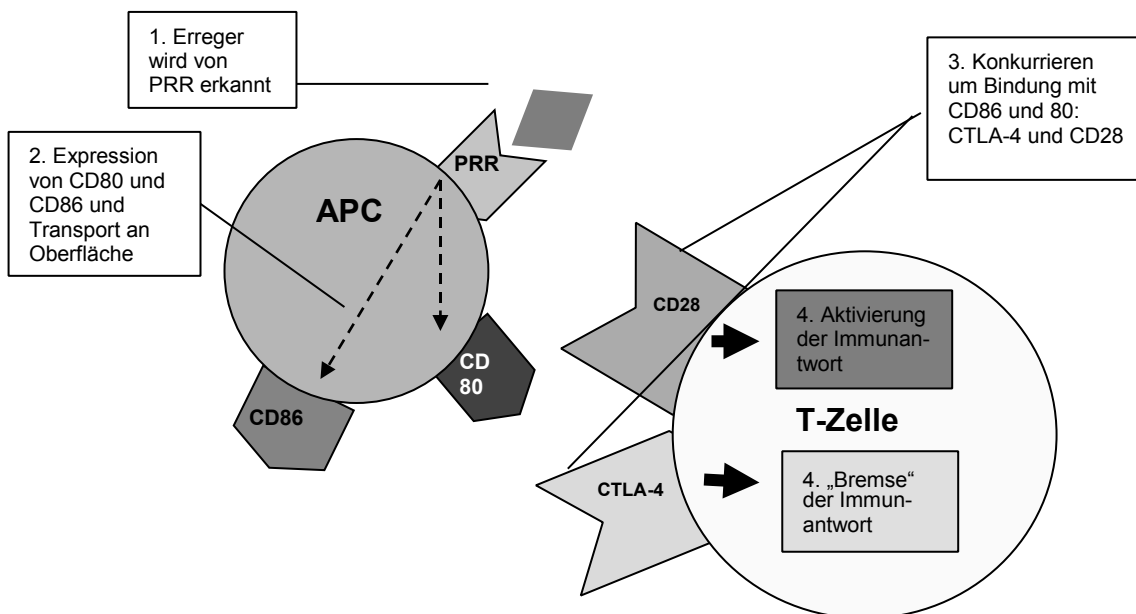


Abbildung 2 Aktivierungsmechanismus T-Zelle [selbst erstellt]

1.7.4 Aufgaben von CTLA-4

CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CD152) ist ein wichtiges Oberflächenmolekül mit einer regulierenden Funktion durch eine kompetitive Hemmung von CD28. Es wird im Gegensatz zu CD28, welches für die Aktivierung der T-Zelle wichtig ist, nicht konstitutiv exprimiert und befindet sich in unmittelbarer Nähe zum CD28 auf der Oberfläche von CD4+ und CD8+- T-Zellen. (12)

Hauptaufgabe von CTLA-4 ist die **kompetitive Hemmung** der CD28 Oberflächenmoleküle. Da CTLA-4 eine deutlich höhere Affinität als CD28 aufweist, kann es stärker an die Liganden CD80 und CD86 binden. Die von CTLA-4 vermittelnden Signale wirken sich im Gegensatz zur Bindung von CD28 **negativ** auf die T-Zell-Stimulation aus und **hemmen** die Bildung von IL-2 und die daraus folgende Signaltransduktion, die zur Proliferation und Differenzierung der T-Zelle führen. (12)

Es kommt also zur **Terminierung der T-Zell- Antwort**, indem die Aktivierung der T-Zelle über CD28 gestoppt wird. (12) Durch eine angemessene Menge an CTLA4 wird somit ein Gleichgewicht der Immunantwort geschaffen und eine überschießende Immunreaktion, welche bei Autoimmunprozessen vorzufinden ist, verhindert. Ist CTLA-4 nun vermindert oder gar nicht vorhanden, fehlt dem Körper diese „Bremse“ und die Immunantwort läuft weiter. (10)

1.7.5 Einfluss von LRBA auf CTLA-4

Durch das Ansprechen der LRBA-defizienten PatientInnen auf **Abatacept** (CTLA4-Agonist), vermutet man eine Störung im Mechanismus des **CTLA4 Moleküls**, welches durch die Aktivierung von T-Zellen exprimiert und durch einen intrazellulären Vesikel- Transport, welcher durch LRBA erleichtert wird, an deren Oberfläche transportiert wird. Es wird angenommen, dass durch den *LRBA*- Gendefekt CTLA-4 vermindert an die Oberfläche der T-Zellen befördert wird und damit die Funktion von CTLA-4 als „**Bremse des Immunsystems**“ nicht vorhanden ist. Folge sind **Autoimmunerkrankungen**, wie sie sich bei den LRBA- PatientInnen präsentieren. (10)

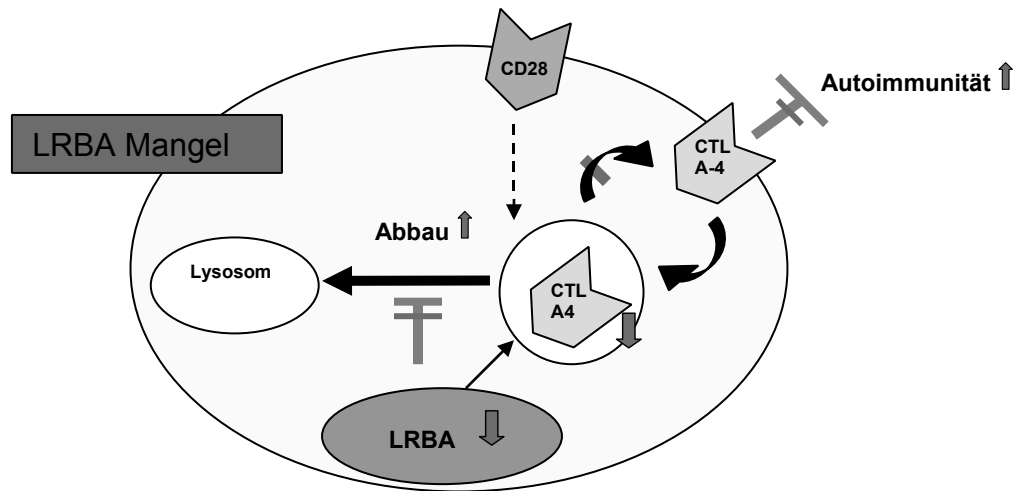


Abbildung 3 Expression von CTLA-4 [selbst erstellt]

Wie in Abbildung 3 dargestellt, kommt es zur Expression von CTLA-4 in der T-Zelle in Folge einer CD28 Aktivierung. Über Vesikel wird dieses schließlich an die Oberfläche transportiert, um dort CD28 kompetitiv zu hemmen und die Immunreaktion einzudämmen. LRBA steuert dabei den Transport an die Zelloberfläche. Ist dieses in Form eines LRBA Mangels vermindert, kann CTLA-4 seiner Funktion als „Immunbremse“ nicht nachgehen und es kommt zur Autoimmunreaktion. (10)

1.7.6 Weitere molekulare Einflüsse von LRBA

LRBA hat zudem Einfluss auf mehrere **Signaltransduktionswege**, beispielsweise den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), Notch, PKA, Ras, E2F1, p53 und Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs). (6)

1.7.7 Zelluläre Auswirkungen bei LRBA Defekt

Die Beteiligung von LRBA an vielen molekularen Abläufen (Vesikeltransport, Signaltransduktion) innerhalb der Zelle macht deutlich, dass ein signifikanter LRBA Mangel zu einem Immunungleichgewicht führen kann. Abläufe wie die **Zellproliferation**, die **Apoptose** und die **Autophagie** spielen eine grundlegende Rolle bei

der Regelung eines normalen Immunsystems und können durch die Abwesenheit eines Regulators ins Wanken geraten. (6)

Es sei allerdings erwähnt, dass die definitive Rolle von LRBA innerhalb von zellulären Prozessen weiterhin noch nicht vollständig erforscht ist.

1.7.8 Ähnliche Symptome bei anderen WBW Genen

Neben dem LRBA Mangel werden zudem noch andere Defekte in anderen WBW Genen, welche die BEACH-Domäne enthalten, beschrieben. (5) Die acht WBW Proteine bilden das Gerüst für den Vesikel-Transport, wobei das LRBA vor allem dem LYST Gen, dessen Produkt für die Regulation der Lysosomenbewegung im Zellinneren verantwortlich ist, sehr ähnlich ist. (9)

1.8 Einordnung des LRBA Mangels

1.8.1 Kombiniertes Immundefekt mit Immundysregulation

Bei dem LRBA Defekt handelt es sich wie bereits erwähnt um einen **angeborenen, schweren, primären Immundefekt**, welcher Eigenschaften verschiedener Syndrome aufzeigt. (2)

Durch die vielfältige Klinik, welche sich einerseits auf **autoimmunem** Wege, als auch durch die verschiedensten **Immundefekte** zeigt, ist eine direkte Einordnung nicht klar definierbar.

1.8.2 Ähnlichkeit mit anderen Syndromen

LRBA Defekt als CVID-ähnliche Erkrankung

Weil sich die ersten beschriebenen Patienten vorwiegend mit einem Antikörpermangel und Autoimmunität präsentierten, zählte man den LRBA Defekt anfangs zu der Gruppe der **CVIDs** (Common variable immunodeficiency), welche durch **Hy-**

pogammaglobulinämie und **rezidivierende bakterielle Infektionen**, insbesondere der Luftwege und des Magen-Darmtrakts, gekennzeichnet ist. Auslöser für die Immunschwäche mit erhöhter Infektanfälligkeit ist eine Störung in der B-Zellreifung und eine damit einhergehende, verminderte oder fehlende Bildung von Antikörpern. Je nachdem wo sich die Ursache befindet, können sich bei den CIVDs die klinische Präsentation und das Labor sehr heterogen präsentieren. Auch bedeutet eine Mutation nicht, dass es immer zu einer CIVD kommen muss. Es handelt sich dabei zudem um eine Ausschlussdiagnose. Der CIVD ist der häufigste primäre Immundefekt weltweit und in 80% der Fälle äthiologisch noch unklar. (7)

Vieles deutet allerdings darauf hin, dass es sich bei dem Symptomkomplex des LRBA- Defekts vielmehr um eine **Kombination** aus vielen unterschiedlichen Syndromen handelt. Die bisher bekannten LRBA-PatientInnen zeigen teilweise Eigenschaften eines **autoimmunen lymphoproliferativen Syndroms**, eines **IPEX- Syndroms** (immune dysregulation- polyendocrinopathy- enteropathy- Xlinked – Syndrom) und eine Assoziation mit **Lymphomen**. (2)

IPEX- Syndrom

Bei dem **IPEX** (immune dysregulation- polyendocrinopathy- enteropathy- X-linked)–**Syndrom** handelt es sich um ein sehr seltenes x-chromosomales Syndrom (weltweit weniger als 150 bekannte Fälle), welches FOXP3 abhängig ist. Klassischer Weise kommt es zu Erkrankungen des Dünndarms, aber auch eine Beteiligung des Dickdarms oder Magens ist möglich. Schon in den ersten Monaten präsentieren sich die betroffenen Jungen durch **gastrointestinale Symptome** wie protrahierter, oft blutig- schleimiger, Diarrhö mit Malabsorption und daraus resultierender Gedeihstörung. Weiters kann es zu **Hautmanifestationen** in Form von Erythemen, Psoriasis, Onychomykosen oder einer Alopezie kommen. Auch **autoimmune Endokrinopathien** in Form eines IDDM oder einer Thyreoiditis sind typisch und zeigen sich bereits in den ersten Lebensmonaten. Auch eine entzündliche Lungen-, Nieren- oder Leberbeteiligung, Infektionen, Myositiden oder neurologische Symptome sind möglich. (13)

Betrachtet man die Symptome des IPEX- Syndroms (unabhängig vom x-chromosomal-erblichem FOXP3 abhängigen Erbgang), fallen eindeutig Parallelen zum LRBA Defekt auf. (2)

ALPS

Zudem zeigen sich starke Ähnlichkeiten zum ebenfalls seltenen, **autoimmunen lymphoproliferativen Syndrom (ALPS)**. (2) Diesem Syndrom liegt eine Störung in der Apoptoseregulation, meist durch eine Mutation im Fas/Apo1/CD95 – Gen, zu Grunde. Es kommt zu einer verminderten Reaktion auf bestimmte Apoptose-Signale, was zu autoreaktiven Lymphozyten führen kann. (14)

Durch die Proliferation der Lymphozyten nach einer Aktivierung des Immunsystems, kommt es zu einer Lymphozytose im Blut, zu vergrößerten Lymphknoten und einer Splenomegalie. Weitere Symptome wie beispielsweise eine hämolytische Anämie, Neutropenien oder Autoimmunthrombozytopenien sind möglich. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von malignen Lymphomen. (14)

1.9 Bisherige Therapieformen bei LRBA Defizienz

Zum bisherigen Therapiestandard zählt derzeit eine **symptomatische und immunsuppressive medikamentöse Therapie**. Da die meisten PatientInnen sich sowohl klinisch mit Autoimmunerkrankungen, als auch mit Immundefekten präsentieren, bietet sich eine kombinierte medikamentöse Therapie, die beide Wege der Pathogenese abdecken soll, an. Da es durch die gestörte B-Zellreifung und den AK-Mangel häufig zu bakteriellen Infektionen kommt, findet man bei fast allen der PatientInnen Antibiotika im Therapieplan. Auch eine zusätzliche Antikörper-Ersatz Therapie, welche subcutan (SCIG) oder intravenös (IVIG) durchgeführt werden kann, kommt oft zum Einsatz. (2)

Bei der Therapie der **autoimmunen** Symptome von LRBA PatientInnen konnte man mit dem **CTLA-4 Agonist Abatacept** zum Teil sehr gute Erfolge erzielen. Insbesondere PatientInnen mit chronischen Enteropathien reagierten sehr gut auf eine regelmäßige CTLA-4 Substitution. Dennoch zeigte eine Behandlung mit Abatacept

bei vielen PatientInnen zwar eine Besserung der Symptome, führte allerdings nicht zur vollständigen Remission, weshalb diese PatientInnen auf eine fortlaufende Abatacept Behandlung angewiesen sind. Zur zusätzlichen, erweiterten Therapie und auf Grund der zum Teil niedrigen Ressourcen von Abatacept in manchen Ländern, werden oft auch **andere immunsuppressive Medikamente** wie Glucocortikoide (vorallem Prednisolon und Dexamethason), Hydroxychloroquin, Azathioprin, der mTOR-Hemmer Sirolimus oder andere Biologica wie Rituximab oder Infliximab verwendet. (2, 20)

Bei der pharmakologischen, immunsuppressiven Therapie handelt es sich demnach nur um eine **symptomatische** und nicht um eine kausale Therapie. Keine der oben aufgezählten Therapiemöglichkeiten kann die Ursache, nämlich den Gendefekt, kurativ beheben und die PatientInnen mit LRBA Defizienz zeigen unter rein pharmakologischer Therapie einen „natürlichen“ Krankheitsverlauf. (20)

1.10 Allogene Hämatopoetische Stammzellentransplantation bei Autoimmunerkrankungen und Immundefekten

Da es sich bei dem LRBA- Mangel um einen Gendefekt handelt, der sich sowohl durch **Autoimmunität** als auch durch **Immundefizienz** auswirkt, ist es fraglich, ob eine HSCT hier sinnvoll erscheint: Einerseits gelten die schweren, primären Immundefekte als eindeutige Indikation für eine allogene- hämatopoetische Stammzelltransplantation (15), andererseits ist eine allogene HSCT bei Autoimmunerkrankungen stark umstritten und wird nach derzeitigen Stand nicht vorrangig empfohlen. (16)

Die Nachteile und Risiken einer **allogenen HSCT bei Autoimmunerkrankungen**, welche mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden sind, scheinen die Vorteile (mögliche Komplettremission) zum jetzigen Zeitpunkt der Wissenschaft, zu überwiegen. (16)

Da es nach einer hämatopoetische Stammzelltransplantation zu autoimmunen Spätfolgen kommen kann, ist eine Beurteilung bezüglich einer Verbesserung der Autoimmun- Symptomatik zudem oft schwierig. Es scheint also, dass eine HSCT unterschiedliche Effekte auf Autoimmunerkrankungen haben kann: Einerseits könnte

eine HSCT helfen, die nötige Toleranz des Immunsystems für den eigenen Körper wiederherzustellen, andererseits können während der post-HSCT- Rekonstitution ein oder mehrere zentrale Kontrollmechanismen versagen, und es kann zur Entwicklung „neuer“ Autoimmunerkrankungen kommen. Dieser Effekt wird vor allem im rheumatischen Formenkreis häufig beschrieben. (17)

Es ist außerdem fraglich, ob eine HSCT überhaupt einen kurativen Effekt auf Autoimmunerkrankungen haben kann, da die Zielantigene der Autoimmunreaktionen nach einer HSCT unverändert bleiben und Entzündungen und Autoimmunerkrankungen außerhalb des hämatopoetischen Systems weiterbestehen können. (20)

1.11 Hämatopoetische Stammzellentransplantation bei LRBA Defekt

1.11.1 Zielsetzung und Fragestellung

Bereits vorhandene Publikationen (1,2,18,19) zu dem Thema „allogene HSCT bei LRBA-Mangel“ dienten als Anreiz, mehr über einen möglichen kurativen Effekt durch eine allogene HSCT bei LRBA Mangel zu erfahren. Die nachfolgende Arbeit soll einen Überblick über die Informationen der bisher durchgeführten HSCTs bei LRBA Defizienz geben, um in Zukunft ÄrztInnen und PatientInnen die Entscheidung für die Art der Therapiewahl zu erleichtern. Im Gegensatz zur bisherigen immunsuppressiven Therapie könnte die HSCT eine **kurative Alternative** darstellen, da LRBA hauptsächlich in hämatopoetischem Gewebe exprimiert wird (2) und so die Hauptlokalisation des Gendefekts ausgeschaltet werden könnte.

Die Arbeit soll demnach durch eine Sammlung der bisherigen Erfahrungen auf die Fragestellung eingehen, ob eine allogene Stammzellentransplantation für LRBA PatientInnen empfehlenswert ist oder nicht. Bisher wurden zwölf PatientInnen mit LRBA-Mangel transplantiert, alle im Zeitraum von 2005- 2016.

1.11.2 Risiken/ Nachteile und Vorteile einer HSCT bei LRBA-Mangel

Es soll auf den **Krankheitsverlauf** (Überlebens- und Remissionsstatus), die **Risiken und Nachteile** und auf die **Vorteile einer HSCT- Therapie bei LRBA-Mangel** eingegangen werden. Im Vordergrund stehen die Analyse der Überlebenszahlen nach einer HSCT und die Gründe für das Versterben einiger LRBA-PatientInnen nach einer HSCT. Zudem soll untersucht werden, ob sich symptomatisch eine Verbesserung nach einer Transplantation ergeben hat, bzw. sogar eine Remission eingetreten ist und ob die PatientInnen nach einer HSCT noch weiterhin medikamentös behandelt werden müssen; und wenn ja, wie.

1.11.3 Einschränkungen der Arbeit

Hierbei muss auf die niedrige Fallzahl von nur zwölf PatientInnen, welche bisher transplantiert worden sind, hingewiesen werden. Eine deskriptive Beschreibung mit relativen Wahrscheinlichkeiten soll einen Trend der HSCT- Therapie aufzeigen.

1.11.4 Abgrenzungen der Arbeit

Die restlichen PatientInnen aus unserem weltweiten Kollektiv, die noch keine HSCT erhalten haben, werden laut derzeitigem Stand, weiterhin mit immunsuppressiven Methoden behandelt. Folgende Arbeit soll sich allerdings auf die Therapie mittels einer HSCT beschränken und es soll nicht genauer auf den Outcome, die Risiken, sowie auf Vor- und Nachteile der bisherigen immunsuppressiven Therapie eingegangen werden. Ebenso kann auf Basis der vorliegenden Daten keine direkte Gegenüberstellung der beiden Therapiemethoden erfolgen, da leider in den meisten Fällen keine Langzeit-Follow-up Daten der schon länger bekannten PatientInnen sondern nur die Momentaufnahme zum Zeitpunkt der initialen Publikation verfügbar waren.

1.11.5 Parallel entstandene Publikationen

Folgende Publikationen (Poster und Paper) sind während der Erstellung dieser Diplomarbeit entstanden:

- **POSTER**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency- a join study of the IEWP-EBMT and PIDTC

Seidel, MG; Torgerson, TR; Böhm, K; Dogu, F; Worth, A; Thrasher, A; Florkin, B; İkinçioğulları, A; Peters, A; Bakhtiar, A; Meeths, M; Stepensky, P; Gamez-Díaz, L; Ehl, S; Hammarström, L; Grimbacher, B; Gennery, A.

Journal of Clinical Immunology. 2016; -European Society of Immunodeficiencies (ESID), Annual Meeting; Sep 21-24, 2016; Barcelona, SPAIN.

- **PAPER**

Treatment of LPS-Responsive Beige-like Anchor Protein (LRBA) Deficiency by allogeneic hematopoietic Stem Cell Transplantation (20)

Seidel MG, Böhm K, Dogu F, Worth A, Thrasher A, Florkin B, İkinçioğulları A, Peters A, Bakhtiar S, Meeths M, Stepensky P, Meyts I, Sharapova SO, Gámez-Díaz L, Hammarström L, Ehl S, Grimbacher B, Gennery AR; Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

J Allergy Clin Immunol. 2017 May 10

2 Patienten und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Datenakquisition und Datenanalyse

Bei der Datensammlung wurden zum einen bereits **publizierte Kohorten**, als auch eine internationale Sammlung von der **IEWP** (Inborn Errors Working Party der European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) und der **ESID** (European Society for Immunodeficiencies) aus dem Zeitraum 2016 bis 2017, verwendet. Die Datenentnahme der Kohorten aus den bisher publizierten Werken stammt aus der **Gàmez-Diaz et. Al. 2016** und **Alkhairy et al.2016**. (4,5)

Bei der IEWP und der ESID handelt es sich um Organisationen, die sich für die Aufklärung, Therapie und Forschung für primäre Immundefekte und andere angeborene Störungen einsetzen. Beide Organisationen arbeiten dabei sehr eng miteinander und haben als gemeinsames Ziel, eine Verbindung zwischen PatientInnen, behandelnden Zentren mit dem betreuenden medizinischem Personal, der Forschung und Industrie herzustellen, um eine bestmögliche Behandlung und Betreuung der PatientInnen zu gewährleisten. (21)

Die IEWP und ESID versuchen durch eine Datensammlung, Informationen von unterschiedlichen Zentren zu erhalten, um Richtlinien für eine optimale Therapie für die Behandlung von schwereren angeborenen Immundefekten zu erstellen. Dazu gehört ebenfalls ein bestmöglicher Therapieplan für PatientInnen mit LRBA- Defizienz. (21)

Die Informationen von der IEWP und ESID stammen von Kooperationspartnern aus folgenden **Zentren**, wobei eine retrospektive Auswertung der Krankenakte vor Ort durch die betreuenden ÄrztInnen durchgeführt und uns anonymisiert übermittelt wurde:

1. Research Unit Pediatric Hematology and Immunology, Div. of Pediatric Hematology-Oncology, Dept. of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Graz, **Graz**, Austria
2. Department of Pediatric Immunology and Allergy, Ankara University School of Medicine, **Ankara**, Turkey

3. Institute of Child Health, University College London, **London**, UK
4. Immuno-Hémato-Rhumatologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, **Liege**, Belgium
5. Department of Pediatric Immunology, Microbiology and Immunology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, **Leuven**, Belgium
6. Division for Pediatric Stem-Cell Transplantation and Immunology, University Hospital Frankfurt, **Frankfurt/Main**, Germany.
7. Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna, **Stockholm**, Sweden
8. Division of Clinical Immunology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden
9. Research Department, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, **Minsk** Region, Belarus
10. Center for Chronic Immunodeficiency (CCI), Medical Center, University of **Freiburg**, Germany
11. Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical Center, University of Freiburg, Germany

2.2 Statistik

2.2.1 Ausmaß der Studie

Aus den Standorten der Zentren geht bereits hervor, dass es sich um eine **weltweite Studie** handelt, welche vor allem PatientInnen aus ganz Europa und aus dem mittleren Osten beinhaltet.

2.2.2 Fallzahl

Insgesamt befinden sich derzeit **72** diagnostizierte PatientInnen in unserer Datenbank, von denen bisher **zwölf** eine allogene HSCT als Therapie erhalten haben.

2.2.3 Art des Studiendesigns

Die Datenanalyse mit anschließender Diskussion erfolgt rein **deskriptiv** mit Beschreibungen von **relativen Wahrscheinlichkeiten**, da die Anzahl der bisher Transplantierten aus aller Welt mit zwölf Personen eine recht **niedrige Fallzahl** darstellt und die Anwendung von statistisch aussagekräftigen Tests begrenzt wäre.

Natürlich wurde vor der Zusammenführung der Daten aus der publizierten Literatur (Alkhairi et al.2016 und Gámez Díaz et al.2016) (4,5) und den Informationen von ESID und IWEF überprüft, ob Datensätze doppelt beschrieben wurden. Diese wurden entsprechend der Gesamtkohorte angepasst.

2.2.4 Nullhypothese(n)

- Eine HSCT stellt eine kurative Therapiemöglichkeit eines LRBA Defekts dar.
- Im Kosten/Nutzen Vergleich überwiegen die Vorteile der Behandlung mit einer HSCT gegenüber den Risiken

2.2.5 Alternativhypothese

- Eine HSCT stellt keine kurative Therapiemöglichkeit eines LRBA Defekts dar.

2.2.6 Hauptzielgröße

- Krankheitsverlauf (Outcome) bezüglich des Überlebens- und Remissionsstatus

2.2.7 Nebenzielgrößen

- Symptome nach der HSCT
- Therapieverfahren nach der HSCT
- Chimärismus

2.2.8 Statistische Analyse

Analyse von Überlebenszeiten und anderen qualitativen und quantitativen Variablen werden mit deskriptiven Methoden erarbeitet und in der Diskussion miteinander verglichen.

2.2.9 Ein- und Ausschlusskriterien

Aus der Gesamtkohorte wurden dann die PatientInnen entnommen, welche eine **HSCT** erhalten haben. Die Fallzahl dieser beträgt zwölf (n=12), wobei keinerlei Selektion (hinsichtlich Überleben, Alter, Geschlecht usw.) durchgeführt wurde.

Alleinige **Einschlusskriterien** sind:

1. LRBA Defizienz als **Diagnose**
2. **HSCT** als Therapiemethode, unabhängig von den davor, währenddessen bzw. danach zusätzlich statt gefundenen Therapieoptionen
3. **Vorhandene Daten** über Spenderquelle, Transplantationsregierung, GvHD und Remissionsstatus

2.3 Daten und Datenschutz

2.3.1 Datenschutz

Die Datenverarbeitung erfolgte **indirekt personenbezogen**. Demnach ist es für Außenstehende nicht möglich, auf die Identität der PatientInnen zu schließen. Zudem wurden die Daten in Form einer **Pseudonymisierung** verschlüsselt. Die Aufbewahrung der Identifikationsschlüssel erfolgt an getrennten, abgeschlossenen Orten.

2.3.2 Datenumfang

Die Daten beinhalten zum einen **allgemeine Informationen** über die PatientInnen, als auch ihre **Symptome** und **Labordaten** *vor* und *nach* der HSCT. Die Daten bezüglich der **Therapie** wurden in Therapieschemen *vor*, *während*, sowie *nach* der HSCT unterteilt. Zu den **allgemeinen Informationen** zählen insbesondere das Alter (bei Krankheitsbeginn, bei klinischer und genetischer Diagnose, sowie bei Durchführung der HSCT), die Lokalisation des Gendefekts, das Geschlecht, das Herkunftsland, die Volkszugehörigkeit und die Konsanguinität innerhalb der Familie. Im Vordergrund der Analyse standen allerdings der **Überlebens- bzw. Remissionsstatus**, sowie die **Symptome** und die **Therapie** vor der HSCT im direkten Vergleich mit den Symptomen und der Therapie nach der HSCT.

2.3.3 Zeitraum der Datenerhebung

Mit der Datensammlung wurde Ende Januar 2017, nach Eintreffen des genehmigten Ethikantrages, begonnen und im März 2017 abgeschlossen. Der Inhalt der Daten umfasst den Zeitraum von 2005 (Datum der ersten transplantierten Patientin mit LRBA-Mangel) bis Dezember 2016 (Datum der zuletzt transplantierten Patientin mit LRBA-Mangel).

2.3.4 Symptome vor der HSCT

- Teil 1-

In der nachfolgenden Tabelle sind die Symptome der PatientInnen vor der Transplantation aufgezeigt. Das Ergebnis am rechten Rand zeigt die relative Häufigkeit des jeweiligen Symptoms bei zwölf PatientInnen. Die jeweiligen Hintergrundfarben der Spalten beziehen sich auf den Verlauf (Remissionsstatus) der Krankheit nach einer HSCT, welche im Ergebnisteil genauer erläutert werden.

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	ERGEBNIS / MEDIAN
CENTER:	Stockholm	Ankara	Ankara	Freiburg	Graz	Freiburg	Frankfurt	London	London	Leuven	Minsk	Liège	
KRANKHEITSBEGINN	7	1	3	3	2	3	0,1	4	1	1	4	3	2,7
THROMBOZYTOPENIE	x		x	x	X		x	x	x	x	x	x	10 von 12
HÄMOLYTISCHE ANÄMIE	x	x	x	x	x		x	x	x	n.d.	x	x	10 von 12
NEUTROPENIE	x						x	x	x	n.d.	x		5 von 12
CYTOPENIE	x				x		x	x	x	n.d.			5 von 12
HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE	x	x	x	x		x				x	x		6 von 12
SPEZ. AK DEFORMATION	x			x	x		x			x			5 von 12
LYMPHADENOPATHIE	x	x	x	x	x	x		x	x	x		x	10 von 12
SPLENO- +/- HEPATOMEGALIE	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	11 von 12
LYMPHOPROLIFERATIVE ERKRANKUNG/ MALIGNITÄT					x (ALPS)			n.d.	n.d.	x	x		3 von 12

2.3.4 Symptome vor der HSCT

- Teil 2-

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	ERGEB- NIS/ ME- DIAN
IBD, ENTEROPATHIE, CHRON. DIARRHOE					x		x	x	x	x	x	x	7 von 12
												(Zöliakie, lympho- zytäre Gastritis)	
ANDERE GI- MANIFESTATIONEN	x (schwere lympho- zytäre Colitis, Autoim- mungastri- tis, Vil- lusatro- phie, Pankrea- titis, ↑Le- berenzyme)	x (Zöliakie- ähnlich, Autoim- mune anti- LKM+)	x (schwere auto- immune Hepatopa- thie)	x (schwer: Proktitis, Sigmoid- ostomie, erhöhte Lebe- renzyme)	x (Hepatitis, exokr. Pankrea- tits, Maldiges- tion.)		x (Gastritis)	x	x	x (Dyspha- gie)	x (Lakta- sema- ngel)		10 von 12
REZIVID./ SCHWERE INFEKTION	x	x	x	x				x (Psoasab- szess)	x (VZV)	x (Otitis, Bronchi- tis)	x	x	9 von 12
BAKTERIELLE INFEKTION	x	x	x			x	x	x		x		x	8 von 12

2.3.4 SYMPTOME VOR DER HSCT

- TEIL 3 -

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ergebnis/ median	
VIRALE INFEKTION	x (Herpes Zoster, RV, ADV, HSV1)	x	x	x (No- rovirus, RV, ADV, CMV)	x (Norovi- rus, ADV, EBV)	x (CMV)			x (VZV, EBV)	n.d.			7 von 12	
PILZINFEKTION	x (Candida albicans)			x (Aspergillus)									2 von 12	
ATEMWEGERKRANKUNGEN	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	10 von 12	
ANDERE LUNGENPATHOLOGIE	x	x		x		x		x				x	6 von 12	
GLILD / LIP								x		x	x	x	4 von 12	
ARTHRITIS							x	x					2 von 12	
ENTZÜND. AUGE													0 von 12	
FINGER CLUBBING													0 von 12	
GEDEIHSSTÖRUNG							x		x	x	x	x	5 von 12	
NEUROLOGISCHE SYMPTOME, BETEILUNG DES ZNS	x (ADEM)											x (Dacryoadenitis, Ekzem)	2 von 12	
AUTOIMMUNITÄT/ IMMUNOLOGISCHE DYSREGULATION	x (Pancreatitis, Thyroid)	x (Ekzem)			x (IBD)	x (AIHA, ITP, GLIDL)	x (AIHA, ITP, Neutropenie)	x (Erythema Nodosum)	x (D.M.)	x	x	x	x (Multifokale Nierenerkrankung)	10 von 12

2.3.4 SYMPTOME VOR DER HSCT

- TEIL 4 -

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ergebnis/ median
ANDERE INFEKTIONEN, WEITERE ORGANMANI- FESTATIONEN	x	x (Tubulo- pathie)	x (Tu- bulopa- thie)	x (interst. Nephritis)	x (Hautin- fekte, HWI, Vitiligo)	x (Ekzem, Fieber, HWI)	x (Vitiligo, sekundä- rer Cushing)	x (Hautabs- zess)	x (Pan- krea- titis, reziv. UTIs)	x (Nephri- tis)	x (Atopi- sche Dermati- tis)		11 von 12

Tabelle 1 Symptome nach HSCT bei LRBA- PatientInnen

- verstorben
- Komplettremission
- Teilremission ohne weitere Therapie
- Teilremission mit weiterer Therapie

2.4 Darstellungsformen

2.4.1 Einleitung

Die Abbildungen und Tabellen der Einleitung, die für ein besseres Verständnis der Struktur des LRBA-Gens und zum Pathomechanismus des Gendefekts beitragen sollen, wurden alle selbst erstellt bzw. aus der verwendeten Literatur (Abbildung 1) entnommen.

2.4.2 Ergebnisse

Zur Darstellung der **Indikationen** zur Transplantation, zum Überblick der **Symptome** und der **Therapie** (vor und nach der HSCT), als auch zur Veranschaulichung der **Todesursachen** und des **Spenderchimärismus**, wurden hauptsächlich **Tabellen** verwendet.

Die **Hauptzielgröße Überleben** soll durch die Darstellung in einem **Kreisdiagramm** für einen Überblick dienen. Bei den Überlebenden wurde zusätzlich der jeweilige **Remissionsstatus** (gekennzeichnet durch unterschiedliche Farben) angegeben. Dieser wurde definiert in *kurativ (blau)*, *Teilremission mit (grün)* und in *Teilremission ohne (hellblau) weiterführende Therapie*. Die Einteilung in *Teilremission mit/ ohne weiterführende Therapie* wurde so gewählt, dass lediglich eine **immunsuppressive** Therapie als weiterführende Therapie verstanden wird. Demnach fällt eine Behandlung mit Antibiotika, IVIG oder SCIG nicht in die Gruppe *weiterführende Therapie*. Die Einteilung sollte deshalb nicht falsch verstanden werden, denn eine *Teilremission ohne weiterführende Therapie* kann dennoch behandlungsbedürftig sein.

2.4.3 Diskussion

In der anschließenden Diskussion wurde ein **Vergleich** der Ergebnisse vor, mit denen nach der Therapie gestellt. Hier wurden vor allem **Diagramme** (Kreis-, Strich- und Balkendiagramme) zur Darstellung verwendet.

Ein Überblick über die **Risiken und Nebenwirkungen** soll aufzeigen, dass neben einem möglich kurativen Effekt eine HSCT auch zum Teil sehr schwerwiegende Folgen haben kann. Die jeweiligen **Tabellen** wurden durch zu Hilfenahme der angegebenen Literatur selbst erstellt.

2.5 Ethikantrag

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde ein Ethikvotum benötigt. Dieses wurde mit der **EK- Nummer 29-142 ex 16/17** am 18. Januar 2017 von der Ethikkommission Graz ausgestellt und ist bis 18. Januar 2018 gültig.

2.5.1 Nutzen/ Risikoverhältnis

Ziel der Studie ist es, Erfahrungen, sowie Informationen über die Erfolgsquote und Modalitäten einer HSCT Therapie bei LRBA Defekten zu sammeln, um ein besseres Verständnis für eine möglicherweise kurative Therapie zu erlangen, um in Zukunft den Betroffenen eine bestmögliche Therapie empfehlen zu können. Da es sich bei dem LRBA Defekt um einen sehr seltenen Immundefekt handelt, ist ein weltweites Register mit einer Sammlung aller Informationen über mögliche Therapiemöglichkeiten und deren Outcome für weitere Therapien und Behandlungsschritte sehr hilfreich und unerlässlich.

Durch eine internationale Kooperation ist es möglich, PatientInnen mit diesem oder einem ähnlichen Immundefekt optimal zu therapieren. Außerdem dient eine Sammlung aller klinischen Symptome auch dazu, unbekannte Fälle schneller zu diagnostizieren und zu therapieren.

Da die Studie den Datenschutzbedingungen unterliegt, ergeben sich keinerlei Nachteile für die Teilnehmer. Das einzige Risiko für die Teilnehmer ist das Bekanntwerden der sensiblen Daten, welches durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert wird.

2.5.2 Einschluss von Personen aus geschützten Gruppen

Da die Diagnose des LRBA Defekts meist im Kindesalter diagnostiziert wird, handelt es sich bei den StudienteilnehmerInnen ausschließlich um Kinder oder Jugendliche. Nur durch eine frühe Diagnose ist eine bestmögliche Therapie möglich. Die Prognose ist vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig.

3 Ergebnisse

Bei der Ausarbeitung und Darstellung der Ergebnisse wurden die **Hauptindikationen** zur Entscheidung der Durchführung einer HSCT, die **Transplantationsmortalität**, der **Krankheitsverlauf** bezüglich des **Überlebens-** und **Remissionsstatus** (Hauptzielgrößen), die **Symptome** und **Therapie** vor und nach der Transplantation sowie der **Chimärismus** (Nebenzielgrößen) untersucht.

3.1 Hauptindikationen zur Transplantation

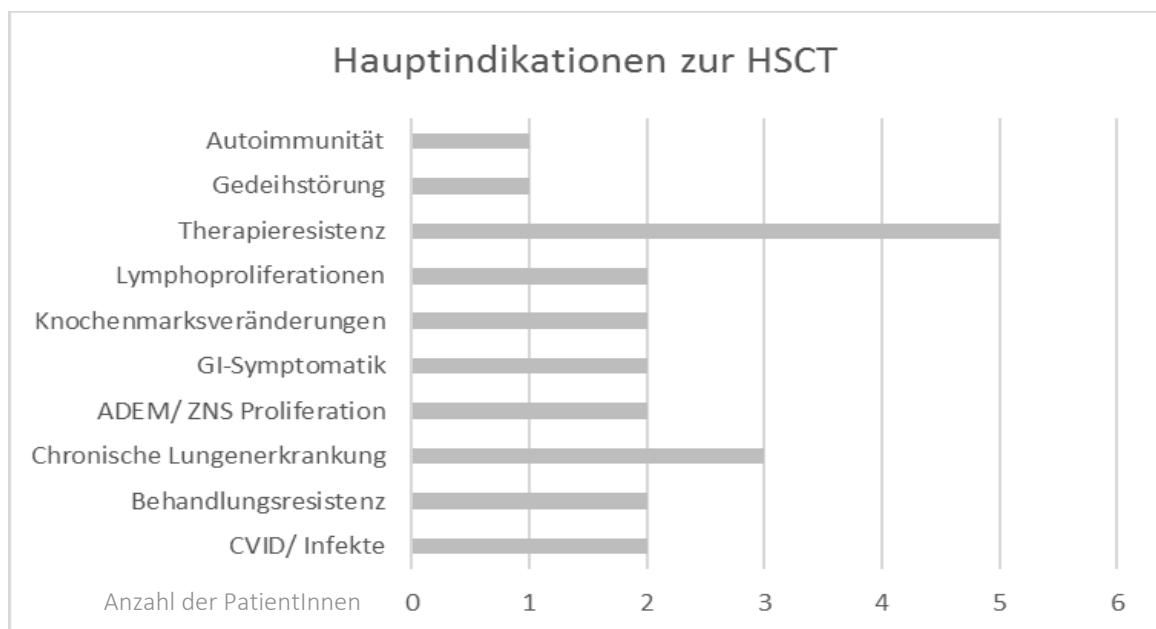


Abbildung 4 Indikationen bzw. Hauptproblematik aller PatientInnen vor HSCT

Bei den Indikationen zur HSCT findet man Symptome aus vielen unterschiedlichen Organbereichen. Häufig entschied man sich auf Grund einer **Therapieresistenz** oder sehr schwerwiegenden und **rezidierenden** Erkrankungsformen, die durch eine medikamentöse Therapie schwer in den Griff zu bekommen waren, zur Transplantation.

Abbildung 4 beschreibt die Häufigkeit der Symptome aller PatientInnen (oft **mehrere** Symptome pro Patient oder Patientin), welche Hauptgrund für die Entscheidung zur HSCT waren.

In Tabelle 2 wird dies durch die Darstellung der individuellen Hauptindikationen deutlich.

ID	HAUPTINDIKATION ZUR HSCT
1	CVID, ADEM
2	Therapieresistenz
3	Therapieresistenz
4	chronische intersitielle Lungenerkrankung, chronische Knochenmarkserkrankung
5	therapierefraktäre Panzytopenie, ALPS
6	stenotische Proktitis, Sigmoidostoma + peristomale Hypergranulation
7	Enteropathie, Autoimmunität
8	refraktäre LIP
9	LIP
10	therapierefraktäre ZNS- Proliferation
11	Lymphoproliferation
12	Infektionen, Gedeihstörung

Tabelle 2 Indikationen bzw. Hauptproblematik vor HSCT – Darstellung der einzelnen PatientInnen

3.2 Symptome nach einer Hämatogenen- Stammzellentransplantation bei LRBA- Mangel

-Teil 1-

In der nachfolgenden Tabelle sind nun die auftretenden Symptome **nach** der HSCT dargestellt. Der rote Pfeil gibt eine Erniedrigung des Medianwertes der Symptome nach der HSCT im Vergleich zu vor der HSCT an. In Tabelle 3 wurde der Medianwert allerdings nur aus den post-HSCT Symptomen der überlebenden PatientInnen ermittelt, da unklar ist, welches Ausmaß die Symptome der verstorbenen PatientInnen (grau hinterlegt) im Verlauf angenommen hätten. Die Farben entsprechen denen aus Tabelle 1 und werden in der darunter stehenden Legende kurz erläutert. Eine genaue Definition findet man im nächsten Kapitel.

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ergebnis/ Median
Center:	Stockholm	Ankara	Ankara	Freiburg	Graz	Freiburg	Frankfurt	London	London	Leuven	Minsk	Liège	
Thrombozytopenie	x		x		x					x			4 von 8 ↓
Hämolytische Anämie			x					x	x				2 von 8 ↓
Neutropenie	x (mild)												1 von 8 ↓
Cytopenie													0 von 8 ↓
Hypogammaglobulinämie	x		x					n.d.					2 von 8 ↓
Spez. AK Deformation	x							n.d.	n.d.				1 von 8 ↓
Lymphadenopathie													0 von 8 ↓
Spleno- +/- Hepatomegalie	x		x										2 von 8 ↓
Lymphoproliferative Erkrankung/ Malignität													0 von 8 ↓
IBD, Enteropathie, chron. Diarrhoe, weitere GI Manifestationen	x (Magenpolypen)				x			x (Mucositis, Pancreatitis)			x (Duodenitis)		4 von 8 ↓

3.2 Symptome nach einer Hämatogenen- Stammzellentransplantation bei LRBA- Mangel -Teil 2-

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ergebnis/ Median
rezivid. / schwere Infektion								x (ADV, CMV HSV)					0 von 8 ↓
Virale Infektion	x (RV, ADV)	x (Herpes Zoster, ADV)	x (CMV)					x (ADV, HSV, CMV)			x (CMV)		3 von 8 ↓
Bakterielle Infektion													0 von 8 ↓
Pilzinfektion													0 von 8 ↓
Atemwegserkrankungen	x		x										2 von 8 ↓
weitere Lungenpathologien				x (As- per- gillose)		x (Lungen- fibrose, pulmo- nale Gra- nulome, ADV +)							0 von 8 ↓
GLILD / LIP													0 von 8 ↓
Arthritis										x			1 von 8 ↓
Entzündung der Augen													0 von 8 ↓
Autoimmunität/ Immunologische Dysregulation									x				1 von 8 ↓

3.2 Symptome nach einer Hämatogenen- Stammzellentransplantation bei LRBA- Mangel -Teil 3-

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ergebnis/ Median
Gedeihstörung			x						x				2 von 8 ↓
Neurologische Symptome, Beteiligung des ZNS													0 von 8 ↓
andere Infektionen, weitere Organmanifestationen				x (MOV)		x (MOV)		x (TMA, HWI, MOV, Mucositis mit Pan- kreatitis)	x (IDDM)		x (MOV, schwere Infektio- nen)		1 von 8 ↓

Tabelle 3 Symptome nach HSCT bei LRBA- PatientInnen.

verstorben
 Komplettremission
 Teilremission ohne weitere Therapie
 Teilremission mit weiterer Therapie

3.3 Hauptzielgröße: Krankheitsverlauf nach der allogenen hämatopoetischen Stammzellentransplantation

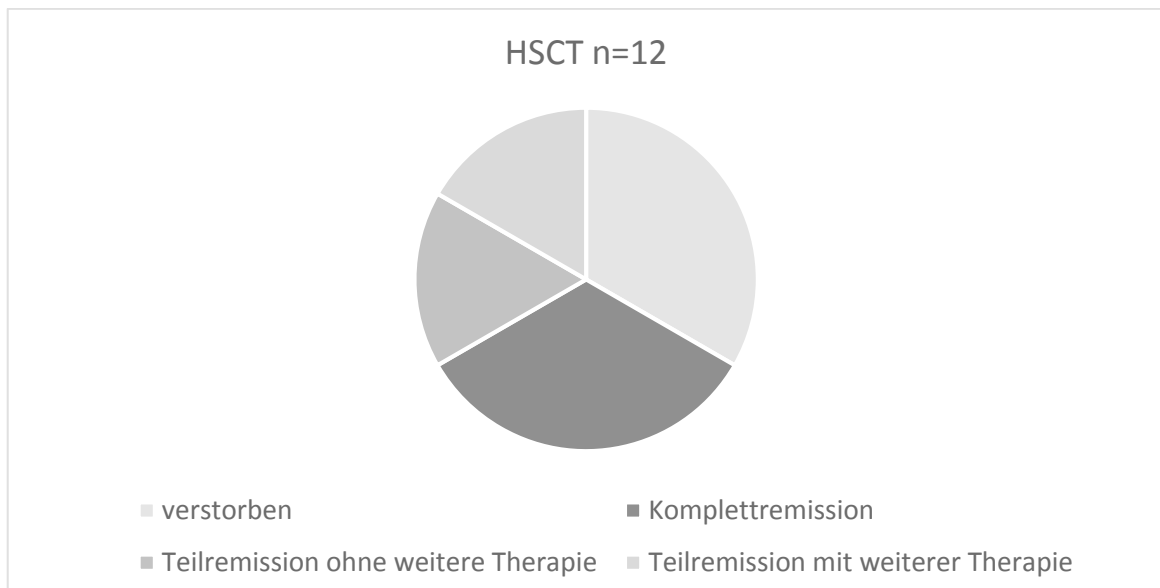


Abbildung 5 Outcome nach einer HSCT bei LRBA Defekt

Von den bisher zwölf transplantierten LRBA- PatientInnen zeigten **acht** einen positiven Überlebensstatus nach einer HSCT. Diese PatientInnen präsentierten sich bei einem mittleren Follow- up von 20 Monaten (3- 135) in unterschiedlichen Stadien von Remissionen:

1. **Komplettemission**
2. **Teilremission ohne weitere Therapie**
3. **Teilremission mit weiterer Therapie**

Bei vier von zwölf PatientInnen (**33,3%**) konnte ein kurativer Erfolg in Form einer **Komplettemission** festgestellt werden, zwei von zwölf PatientInnen (**16,7%**) zeigten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und des Labors, so dass keine weiterführende Therapie notwendig ist (**Teilremission ohne weitere Therapie**). Zwei der SZT- EmpfängerInnen (**16,7%**) zeigten sich ebenfalls mit einer Teilremission, allerdings wird bei ihnen weiterhin eine fortlaufende, immunsuppressive Therapie benötigt (**Teilremission mit weiterer Therapie**). Vier Patientinnen (**33,3%**) **verstarben** wenige Monate nach der durchgeführten HSCT.

3.4 Komplettremission

Bei **vier** der bisherigen HSCT-PatientInnen (Patientin 2, Patient 7, Patient 10 und Patientin 12) konnten in der post- HSCT Remissionsphase **keine** Symptome mehr beschrieben werden; sie werden im Folgenden kurz näher erläutert. Bei Patientin 11 sei allerdings auf das kurze Follow- up hingewiesen (HSCT im September 2016).

3.4.1 Patientin 2

Patientin 2 wurde im Alter von einem Jahr das erste Mal symptomatisch auffällig, wobei die Diagnose erst im Alter von sieben Jahren gestellt wurde. Der LRBA- Defekt präsentierte sich in Form von rezidivierenden, bakteriellen und viralen Infektionen (vor allem im Respirationstrakt), Zoliakie- ähnlichen Symptomen mit Gedeihstörung, einer Tubulopathie, einem Ekzem, einer Splenomegalie und Lymphadenopathien.

Das Labor zeigte sich durch eine leichte hämolytische Anämie und eine Hypogammaglobulie mit erniedrigten IG- M Werten auffällig. Therapiert wurde die Patientin vor der HSCT mit einer intravenösen Immunersatztherapie (IVIg), oralen Steroiden sowie mit Antibiotika. Durch das Nichtansprechen auf die medikamentöse Therapie entschied man sich im Alter von zwölf Jahren zu einer HSCT. Seit der Transplantation ist die Patientin komplett beschwerdefrei und es ist keine Therapie mehr erforderlich.

3.4.2 Patient 7

Bei Patient 7 wurde bereits im Alter von sechs Wochen die klinische Diagnose gestellt. Grund für eine HSCT mit elf Jahren waren schwere Enteropathien und Autoimmundefekte. Weitere Symptome waren eine Splenomegalie und eine Arthritis. Im Labor zeigte sich eine Thrombozytopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie und eine Hypogammaglobulie. Vor der HSCT erfolgte eine Therapie mit Steroiden, Antibiotika und unterschiedlichen Immunsuppressiva wie Rituximab, Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin A, Tracolimus und Sirolimus. Zur Therapie der hämolytischen

Anämie wurde zudem eine subcutane Immunsuppressionstherapie (SVIG) durchgeführt. Nach der HSCT zeigte sich auch dieser Patient komplett symptomlos und benötigt seither keine weitere Therapie.

3.4.3 Patientin 10

Die dritte Patientin, bei der eine HSCT zu einem kurativen Ergebnis führte, wurde 2015 im Alter von 16 Jahren, aufgrund einer refraktären ZNS Lymphoproliferation transplantiert. Die Patientin präsentierte sich einerseits durch abdominielle Beschwerden auf Grund einer HLA DQ2 positiven Zöliakie, einer lymphozytären Gastritis und einer Splenomegalie. Außerdem konnte man bei der Patientin eine GLILD (granulomatös-lymphozytische interstitielle Lungenerkrankung) und eine granulomatöse Dacryoadenitis mit Ekzem feststellen. Wie die beiden anderen Patienten konnten auch rezidivierende Infektionen (insbesondere des Respirationstrakts), eine hämolytische Anämie und Thrombozytopenie im Labor nachgewiesen werden.

3.4.4 Patientin 11

Patientin 11 ist die zuletzt transplantierte Patientin. Im September 2016 wurde eine HSCT auf Grund von Lymphoproliferationen durchgeführt. Die Diagnose des LRBA Mangels wurde klinisch und genetisch im Alter von acht Jahren und neun Monaten gestellt. Bereits acht Monate später wurde sie transplantiert. Die Patientin präsentierte sich vor der HSCT, mit vielen Lymphoproliferationen und rezidivierender Otitis media, in Kombination mit Pneumonien, abdominellen Beschwerden in Form von chronischen Durchfällen, einer Splenomegalie und Dysphagie, mit daraus resultierender Wachstumsstörung.

Bei der HSCT wurden Knochenmarkstammzellen eines „Matched-Sibling-Donor“- (MSD) Spenders transplantiert. Der LRBA Gen Status des Donors ist heterozygot, allerdings ohne Symptomatik. Trotz einer Graft-versus-Host- Reaktions- Prophylaxe mit Cyclosporin A und MMF, reagierte das Immunsystem von Patientin 11 relativ schnell inflammatorisch. Zudem wurden in den ersten Monaten nach der Transplan-

tation Entzündungen der Haut beobachtet. Der weitere klinische Verlauf der Patientin bleibt abzuwarten. Im Dezember 2016 erhielt sie eine erneute Therapie gegen die GvHD.

3.5 Teilremission ohne weiterführende Therapie

Wie bereits oben erwähnt, war das Ergebnis nach einer HSCT bei **zwei** PatientInnen eine *Teilremission, ohne benötigte weiterführende Therapie*. Sowohl Patient 1, als auch Patientin 5 zeigten sich vor der Transplantation mit sehr vielfältigen Beschwerden:

3.5.1 Patient 1

Patient 1 präsentierte sich ab dem Alter von einem Jahr mit einem vielfältigen Symptomenkomplex und eindeutigen Laborauffälligkeiten.

Dazu zählte eine Cytopenie, Hypogammaglobulinämie, sowie schwere Formen von Neutropenie, Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie. Klinisch auffällig wurde Patient 1 zudem durch Lymphadenopathien, einer Organomegalie, gastrointestinalen Symptomen (lymphozytäre Colitis, autoimmune Gastritis, autoimmune Pankreatitis, erhöhte Leberenzyme und villöse Atrophien), rezidivierenden Infektionen (*Candida albicans*, Herpes Zoster, Rotavirus, HSV1, Adenovirus), pulmonalen Infiltrationen, einer Gedeihstörung und einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung. Eine akut disseminierte Enzephalomyelitis war neben den vielen Infektionen ein Grund für die Indikation zur Transplantation.

Bei Patient 1 führte eine HSCT im Jahr 2013, bis auf leichte virale Infektionen der oberen Atemwege und einer Splenomegalie, zur Symptommfreiheit.

Im Labor konnte man in der post-HSCT Untersuchung weiterhin eine milde Neutropenie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinie nachweisen. HSCT Indikation war eine akute disseminierte Enzephalomyelitis und kumulierende schwere Infektionen.

3.5.2 Patientin 5

Auch Patientin 5 litt vor der Transplantation an einer Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen. Auch bei ihr konnte man eine Lymphadenopathie, Organomegalie, gastrointestinale Symptome (Hepatitis, Diarrhoe, exokrine Pankreatitis, akute und chronische Entzündungen und Infektionen im GI-Trakt und eine Maldigestion) und pulmonale Infektionen feststellen.

Zudem zeigte sie charakteristische Veränderungen im Sinne eines autoimmunen lymphoproliferativen Syndroms (ALPS), Vitiligo, Harnwegsinfekte und Ohrenentzündungen.

Nach der Transplantation präsentierte sie sich bis auf ein Bestehen der Vitiligo und einer leichten Thrombozytopenie komplett beschwerdefrei und benötigt wie Patient 1 keine weitere Therapie.

3.6 Teilremission mit weiterführender Therapie

3.6.1 Patient 3 und Patient 9

Patient 3 und **Patientin 9** benötigten nach einer HSCT weiterhin eine immunsuppressive Therapie in Form von Steroiden bzw. Rituximab und IVIG. Trotz einer Besserung der Symptome (siehe Tab. 3), konnten die Beschwerden nicht bis zur Behandlungsfreiheit gelindert werden.

Beide blieben weiterhin in Form einer Gedeihstörung, hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinie (Patient 3), Organomegalie (Patientin 3), sowie weiteren Immundysregulationen und Infektionen (Patientin 9) auffällig. Bei beiden entschied man sich zur Durchführung einer HSCT auf Grund einer Therapieresistenz gegenüber den bisherigen Therapieversuchen durch Immunsuppressiva. Patient 3 wurde im Alter von sieben Jahren, Patientin 9 mit drei Jahren transplantiert.

3.7 Tödlicher Verlauf nach HSCT

Vier Patientinnen starben an den Folgen der Transplantation innerhalb von drei Monaten. Ursache waren bereits **vorbestehende Infektionen** (insbesondere der Lunge), **Multiorganversagen**, **thrombotische Mikroangiopathien** und **Transplantatversagen** (Tabelle 4). Keiner der PatientInnen starb auf Grund einer Graft-versus- Host- Reaktion (Transplantat- gegen- Wirt- Reaktion). Im Kapitel 4.2.3 Graft-versus- Host Erkrankungen wird genauer auf diese schwerwiegende Nebenwirkung einer HSCT eingegangen. Die genannten Todesursachen sind bekannte Risiken einer allogenen HSCT und dürften nicht mit der speziellen Grunderkrankung und ihrer grundsätzlichen Behandelbarkeit mit HSCT in Verbindung stehen.

	Patientin 4	Patientin 6	Patientin 8	Patientin 12
vor HSCT bestehende Infektionen	x	x	x	x
Transplantationsversagen/ -abstoßung		x		x
Multiorganversagen	x		x	x
thrombotische Mikroangiopathie			x	
Infektionen nach HSCT	x	x	x	x
Graft-versus-Host-Reaktion		Akut (Haut Grad 1)		

Tabelle 4 HSCT- Komplikationen und Todesursachen der verstorbenen transplantierten LRBA Patientinnen

3.7.1 Patientin 4

Bei Patientin 4 (Karnofsky Status vor HSCT 90%) war eine HSCT leider nicht erfolgreich. Sie erkrankte im Alter von drei Jahren und drei Monaten, wobei eine genetische Diagnose erst im Alter von neun Jahren und fünf Monaten mittels Westernblot und SNVs gestellt wurde. Im zwölften Lebensjahr wurde sie schließlich transplantiert und verstarb kurze Zeit darauf.

Bereits zu Krankheitsbeginn zeigte die Patientin Zeichen einer schweren Sepsis. Im Labor konnte eine leichte Thrombozytopenie und zudem eine leichte hämolytische Anämie und eine schwere Hypogammaglobulinämie festgestellt werden. Klinisch fiel sie durch eine Gedeihstörung, Lymphadenopathien und Organomegalien, Lungen- und Nierenentzündungen und zum Teil durch sehr schwere gastrointestinale Symptome auf. Auch virale (Norovirus, Rotavirus, Adenovirus und CMV) und fungale (Aspergillus) Infektionen waren bei ihr häufig.

Hauptproblematik vor der Transplantation war eine stenosierende Proktitis, welche mit einem Sigmoidstoma, mit peristomalen Hypergranulationen als Komplikation, behandelt wurde. Ebenfalls konnten im unmittelbaren Zeitraum vor der HSCT interstitielle Pneumonien bei positivem Aspergillus- Antigen und chronische Nephritiden beobachtet werden. Eine frische CMV Infektion erschwerte die HSCT Planung zusätzlich.

Bereits kurz nach der Transplantation konnten frühe Infektionen, wie eine Stomatitis, Adenovirusinfektion und eine Aspergillose der Lunge diagnostiziert werden. Auch EBV, CMV und HSV-1 Erreger wurden detektiert. Trotz einem chirurgischen Eingriff, konnte die Pilzinfektion nicht saniert werden und so starb die Patientin drei Monate nach der HSCT im Alter von zwölf Jahren an einer invasiven, pulmonalen Aspergillose, bei pulmonaler, kardialer und renaler Insuffizienz. Im Verlauf wurde keine Graft-versus-Host- Reaktion beobachtet. Die Patientin wurde dafür prophylaktisch mit Cyclosporin A und Methotrexat behandelt. Zur Transplantation wurde ein HLA- kompatibles Transplantat verwendet, welches CMV positiv war. Der Spender wies keine Zeichen einer Autoimmunerkrankung auf.

3.7.2 Patientin 6

Patientin 6 zeigte erste Symptome im Alter von drei Jahren. Im Verlauf präsentierte sie sich in Form einer Zytopenie, Hypogammaglobulinämie, Lymphadenopathie, mit rezidivierenden Infektionen im Urogenital- und Respirationstrakt und undulierendem

Fieber. Auch Autoimmunerkrankungen (AIHA, ITP und GLIDL) und eine Gedeihstörung wurden bei ihr diagnostiziert. Grund für eine Transplantation, zu welcher man sich im Alter von sechs Jahren entschied, war eine respiratorische Insuffizienz bei rezidierenden Infektionen, eine Panzytopenie sowie Lymphoproliferationen. Patientin 6 verstarb drei Monate nach der Transplantation durch einen Atemstillstand in Folge einer Lungenfibrose, pulmonalen Granulomen und einer Adenovirus- Pneumonie. Bereits vor der Transplantation zeigte sie rezidierende Atemwegsinfektionen, eine Panzytopenie und Lymphoproliferationen seit dem zweiten Lebensjahr als schwere Komplikation einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden. (4) Eine Transplantationsabstoßung und Hautveränderungen (Grad 1) bei einer akuten GvHD konnten ebenso festgestellt werden. Sie hatte als Einzige der zwölf transplantierten PatientInnen einen HLA- nichtkompatiblen Spender.

3.7.3 Patientin 8

Patientin 8 war vier Jahre und ein Monat alt, als die klinische Diagnose gestellt wurde. Neben Laborauffälligkeiten (Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie, Zytopenie und post- Rituximab – Hypogammaglobulinämie) konnte man bei der Patientin eine Sepsis, Infektionen, eine Organomegalie, Lymphadenopathien, GI- Symptomaten, ein Erythema nodosum, Hautabszesse und einen Psoasabszess feststellen. Vor allem steroid- refraktäre, aber stabile, lymphozytäre- intersitielle Pneumonien waren bei Patientin 8 (Karnofsky Status 100% vor HSCT) die Indikation für eine HSCT im Alter von zehn Jahren und acht Monaten.

Die Transplantation erfolgte HLA-kompatibel (10/10) bei einem CMV negativen Spender. Eine Graft- versus- Host- Reaktion konnte unter Cyclosporin A und Mycophenolat- Mofetil Prophylaxe nicht beobachtet werden. Bereits kurz nach der HSCT folgten Infektionen (insbesondere HWIs) mit unterschiedlichen Erregern (Adenovirus, CMV, HSV und BK- Virus). Hinzu kamen Krämpfe und eine Mucositis mit folgender Pankreatitis. Im weiteren Verlauf reagierte sie mit einer Hypotension, metabolischen Azidose und einem Multiorganversagen. Ob es sich dabei um Spätfolgen der Cyclosporin A Behandlung oder eines Adenovirusinfekts handelte, bleibt unklar.

Auch bereits vorbestehende Pneumonien, die zu respiratorischem und kardialem Organversagen geführt haben und eine thrombotische Mikroangiopathie mit sekundärem Nierenversagen, scheinen bei der Todesursache eine Rolle zu spielen.

3.7.4 Patient 12

1999 wurde Patient 12 mit zehn Jahren und einem Monat transplantiert, nachdem im Alter von vier Jahren bei ihm die klinische Diagnose „LRBA- Mangel“ gestellt wurde.

Leider war auch bei ihm eine HSCT nicht erfolgreich. Bereits zwei Monate nach der Transplantation verstarb Patient 12. Sie präsentierte sich kurz nach der HSCT durch ein Transplantationsversagen, eine schwere Cytopenie, eine Acinetobacter- Sepsis und einem Multiorganversagen. Transplantiert wurde der Patient ebenfalls mit einem HLA- kompatiblen Spender, mit Stammzellen aus dem Knochenmark. Haupt-sächliche Indikation für die HSCT war eine GLILD mit heftiger Diarrhoe. Weitere Beschwerden vor der HSCT waren schwere gastrointestinale und pulmonale Infek-tionen, eine Gedeihstörung, Entzündungen der Augen, Trommelschlegelfinger, neurologische Symptome, autoimmune Beschwerden, eine Lymphadenopathie und eine vergrößerte Leber und Milz.

3.8 Chimärismus und Spendertyp

3.8.1 Chimärismus

Unter Chimärismus versteht man den Zustand der Koexistenz von hämatopoetischen Stammzellen des Spenders und Empfängers nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Kurz nach einer Transplantation spricht man von einem gemischten Chimärismus, da der Anteil der Spenderzellen noch unter 100% beträgt. Im Falle einer erfolgreichen, allogenen Stammzelltransplantation ist nach einiger Zeit ein kompletter Chimärismus vorherrschend, was bedeutet, dass 100% der hämatopoetischen Zellen vom Spender stammen. (15)

Alle der transplantierten Überlebenden mit LRBA Mangel zeigten in unserer Datenbank mit der Ausnahme von zwei PatientInnen (Patient 3 und Patientin 9) einen erfolgreichen Spender-Chimärismus mit **mehr als 95%** weißer Blutzellen (*white-blood-cell, WBC*). Patient 3 und Patientin 9 befinden sich beide in *Teilremission mit weiterführender Therapie (immunsuppressive Behandlung)*. Genauere Angaben zu den WBC-Chimärismus findet man in der Tabelle 5.

Patient 3 zeigte sich zunächst mit einem WBC- Chimärismus von 89% und 88% Spender T- Zellen am Tag 1240. Diese Werte fielen jedoch bis zum Tag 1720 auf 83% bzw. 84%. Eine Immun-Thrombozytopenie und eine autoimmun- hämolytische Anämie, welche sich an den Tagen 190 und 1270 entwickelten, wurden mit Sirolimus und Romiplostim für behandelt. **Patientin 9** zeigte am Tag 1578 mit 7% WBC und 23% T-Zellen einen sehr niedrigen Chimärismus. Eine Behandlung für die autoimmun- hämolytische Anämie mit Abatacept war schließlich nach vielen Therapieversuchen mit Steroiden und Rituximab erfolgreich. (20)

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt den **Spender Chimärismus** in Prozent. Bei Patient 3 und Patientin 9 wurden die Werte der letzten Messung angegeben.

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Spender Chimärismus In % (WBC, falls nicht anders bezeichnet)	> 95 T, B, myeloid	98 (+2y)	83 WBC, 84 CD3+ (+2y*)	100 (d+100)	100	n.d.	100 (13y)	100 (d130)	7 WBC, 23 CD31 (d1578*)	97 WBC, 44 CD31	100 (d1120)	0 (d130)

Tabelle 5 Spender- Chimärismus (20)

*Zeitpunkt der letzten Messung des Chimärismus von Patient 3 und Patientin 9
y: years, d: days

3.8.2 Spendertyp

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt zudem den **Spendertyp** bei den bisherigen Transplantationen für LRBA- PatientInnen. Elf der Spender waren HLA-kompatibel; Patientin 6, welche drei Monate nach der HSCT an einem Atemstillstand in Folge einer Lungenfibrose, pulmonalen Granulomen und einer Adenovirus- Pneumonie verstarb, hatte keinen HLA-kompatiblen Spender. Bei ihr wurde zudem eine Transplantatabstoßung festgestellt. (20)

Sechs der zwölf Spender wiesen eine heterozygote LRBA- Mutation auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich dabei um asymptotische oder nur minimalst erkrankte Familienmitglieder handelt. Bei den restlichen Spendern handelt es sich um einen LRBA- Wildtyp und bei fünf um nicht mit dem Empfänger verwandte Spender. (20)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Art des Spenders	MFD (het)	MSD (ND)	MSD (het)	MUD (ND)	MFD (het)	MMFD (het)	MSD (het)	MUD (ND)	MFD (WT)	MUD (ND)	MSD (het)	MUD (ND)

Tabelle 6 Art des Spenders (20)

MFD matched family donor

MSD matched sibling donor

MUD matched unrelated donor

MMFD mismatched family donor

het heterozygot

ND no data

3.8 Therapie vor und nach HSCT

In den beiden nachfolgenden Tabellen werden die Therapiemaßnahmen vor und nach der HSCT beschrieben. In der Tabelle 8 sind in der Ergebnis Spalte mit roten Pfeilen der Rückgang der jeweiligen Symptome gekennzeichnet.

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Fazit
Center:	Stock-holm	An-kara	An-kara	Frei-burg	Graz	Frei-burg	Frank-furt	Lon-don	Lon-don	Leu-ven	Minsk	Liège	
Steroide	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	n.d.	x	11 von 12
Rituximab					x		x	x	x		x	x	6 von 12
Abatacept										x			1 von 12
Sirolimus				x	x					x		x	4 von 12
Hydroxy-chloroquin							x					x	2 von 12
IVIG	x	x	x	x	x	x			x	x	n.d.	x	9 von 12
SCIG	x			x			x	x	x	x	n.d.		6 von 12
Antibiotika	x	x	x	x	x		x	x	x		x	x	10 von 12
Andere Immun-suppressiva	x			x	x	x	x	x	x	x		x	9 von 12

Tabelle 7 Therapie der HSCT PatientInnen vor der HSCT

ID:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Fazit
Center:	Stock-holm	An-kara	An-kara	Frei-burg	Graz	Frei-burg	Frank-furt	Lon-don	Lon-don	Leu-ven	Minsk	Liège	
Steroide			x		x (topi-cal)			x	x				4 von 12 ↓
Rituximab									x				1 von 12 ↓
Abatacept									x				1 von 12
Sirolimus													0 von 12 ↓
Hydroxy-chloroquin										x			1 von 12 ↓
IVIG	x		x					x	x				4 von 12 ↓
SCIG								x	x				2 von 12 ↓
Antibiotika	x		x					x	x				4 von 12 ↓
Andere Immun-suppressiva								x					1 von 12 ↓

Tabelle 8 Therapie der HSCT PatientInnen nach der HSCT

■ verstorben ■ Komplettemission
 ■ Teil emission ohne weitere Therapie ■ Teil emission mit weiterer Therapie

4 Diskussion

Nach Darstellung der Ergebnisse im Ergebnisteil, soll nun eine Auswertung und Interpretation bezüglich dieser erfolgen.

4.1 Potentiell kurativer Effekt

Den Ergebnissen zufolge scheint eine HSCT einen **potentiell kurativen Erfolg** aufzuweisen. Von den PatientInnen mit LRBA Defekt, bei denen eine HSCT als Therapie erfolgte, überlebten **2/3**. Davon benötigen **75%** keine weitere immunsuppressive Therapie mehr (*Komplettremission* und *Teilremission ohne weitere Therapie*).

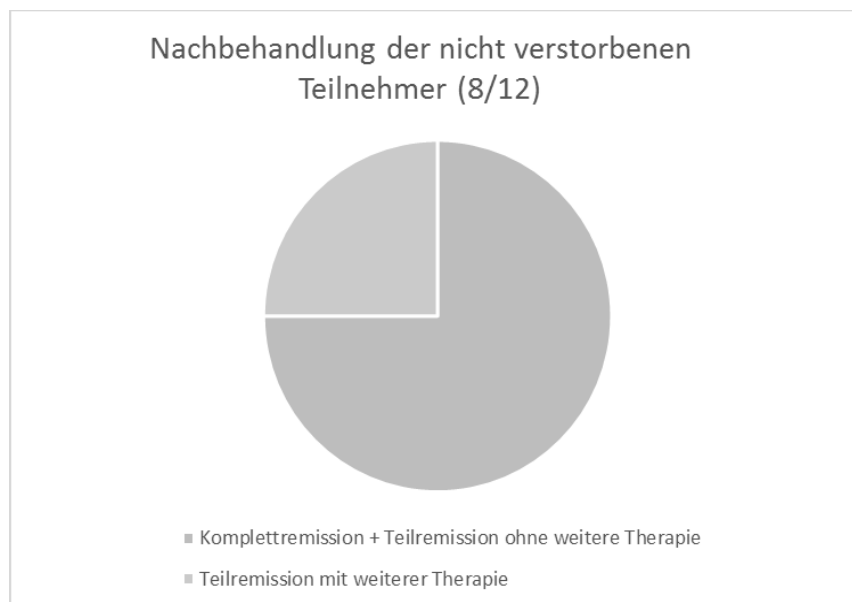


Abbildung 6 Nachbehandlung der überlebenden Teilnehmer

4.1.1 Chimärismus und Spendertyp

Die erfolgreichsten Ergebnisse der HSCT zeigten die PatientInnen mit einem **hohen Spender-Chimärismus**. Alle PatientInnen mit dem Remissionsstatus *Komplettremission* und *Teilremission ohne weitere Behandlung* zeigten sich mit einem Spender-Chimärismus von über 95%. Nur die beiden PatientInnen (Patient 3 und Patientin 9), welche sich in *Teilremission mit weiterer (immunsuppressiver) Behandlung*

befinden, zeigten Werte des Spenderanteils der weißen Blutkörperchen von unter 90%. (20) Es scheint also, dass PatientInnen mit einem hohen Spenderchimärismus sich in einem besseren Remissionsstatus befinden als PatientInnen mit einem niedrigeren Anteil an Spenderzellen.

Da es sich bei einer Vielzahl der Spender (n=6) um **heterozygote** Träger von LRBA und nur um einen Wildtyp und fünf nicht verwandte Spender handelt, aber keine Korrelation zwischen weiterbestehenden oder wiederkehrenden LRBA- assoziierten Symptomen und dem LRBA-Spender Status gezeigt werden konnte, scheint es sich nicht um einen dosisabhängigen Wirkungseffekt von LRBA zu handeln. Zudem deutet einiges darauf hin, dass vermutete LRBA- abhängige Effekte außerhalb des hämatopoetischen und immunologischen Gewebes keine oder nur eine geringe Rolle in Hinsicht auf das Outcome haben, da LRBA- Empfänger oder Empfängerinnen von heterozygoten Spendern sich nach der HSCT in allen unterschiedlichen Remissionsstadien befanden (*Todesfälle, Komplettremission, Teilremission mit und ohne weiterführender Therapie*)

4.1.2 Rückgang der Symptome

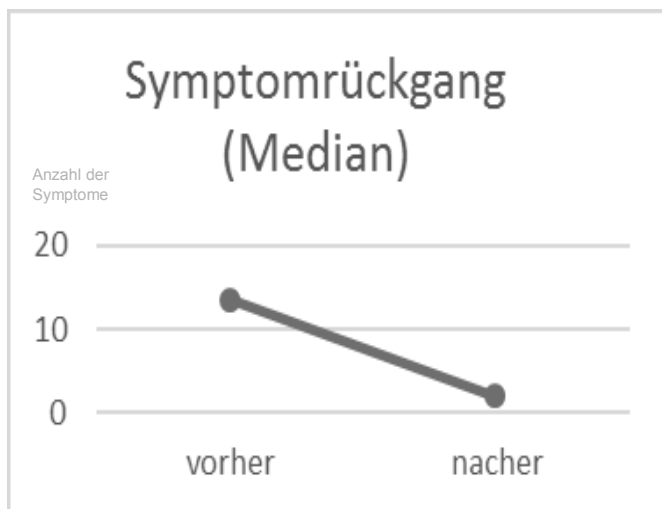


Abbildung 7 Rückgang der Symptome im Median

Die Abbildungen 7 und 8 sollen eine Besserung der Symptome **vor** der HSCT zu denen **nach** der HSCT aufzeigen. In der Abbildung 7 wurde der **Medianwert** der Symptome vor und nach der HSCT aus Abbildung 8 ermittelt und ein deutlicher Rückgang der klinischen Manifestation dargestellt.

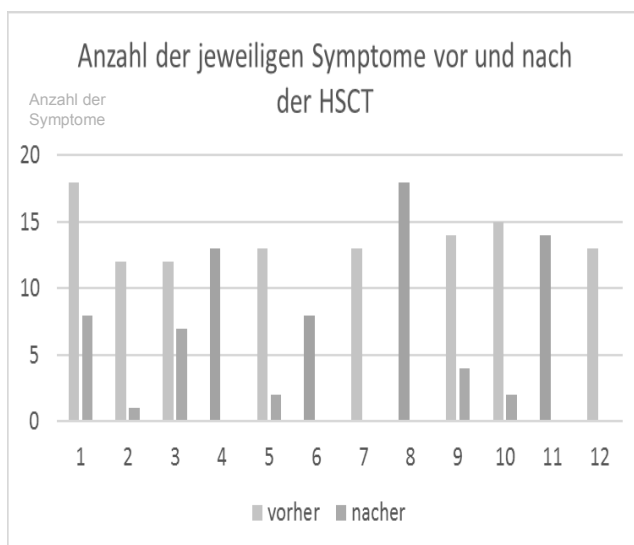


Abbildung 8 individueller Rückgang der Symptome nach der HSCT

In der Abbildung 8 zeigt die y-Achse die Häufigkeit der **individuellen** Symptome der jeweiligen PatientInnen vor und nach der HSCT an. Die x-Achse in der Abbildung 8 zeigt die transplantierten Patienten und Patientinnen (vor und nach einer HSCT). Die Patientinnen 4, 6 und 8, sowie Patient 11 starben kurz nach der HSCT, deshalb ist eine Auswertung der Symptome nach der HSCT in diesen Fällen nicht repräsentativ.

Auch bei allen PatientInnen, die trotz der HSCT noch eine medikamentöse Therapie benötigen, konnte eine **deutliche Besserung der Symptomatik** nachgewiesen werden.

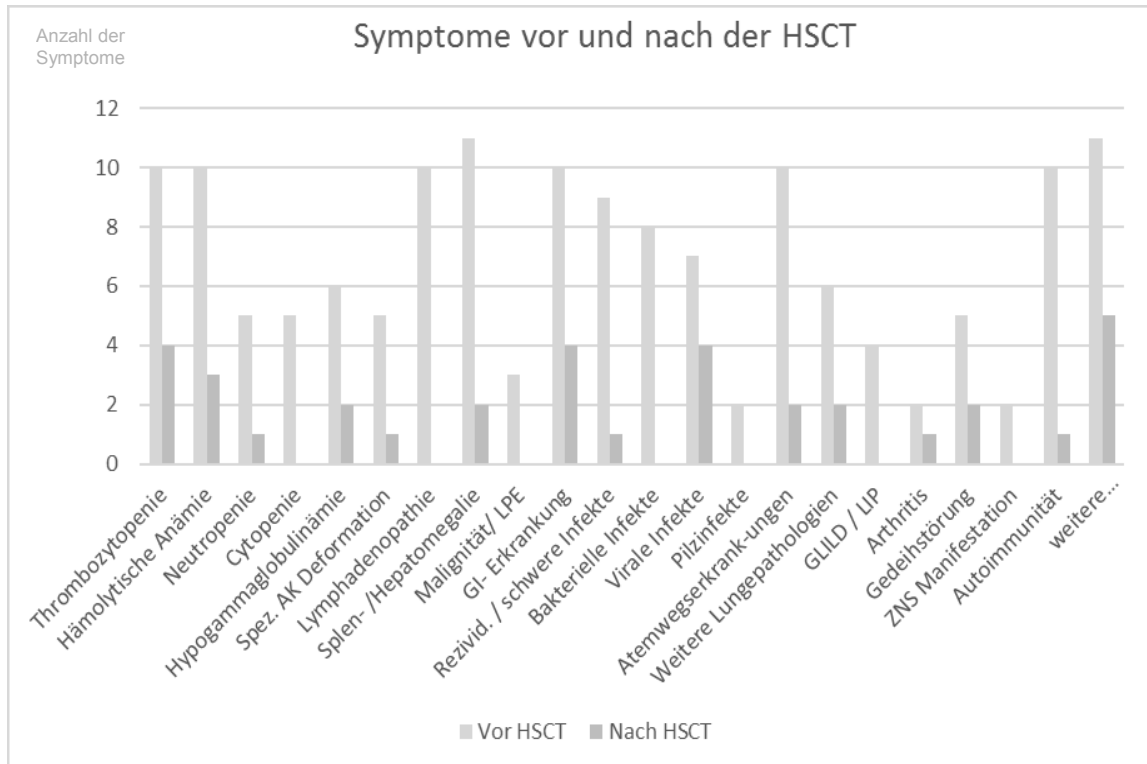


Abbildung 9 Einzelne Symptome vor und nach der HSCT im Detail

Betrachtet man die einzelnen Symptome vor einer HSCT mit denen nach der HSCT im Detail, fällt ein besonders **starker Rückgang der rezidivierenden Infektionen** auf und das, obwohl alle PatientInnen nach der Transplantation mit starken Immunsuppressiva behandelt wurden. Die meisten Infektionen nach der HSCT sind viral und beinhalten beispielsweise CMV, HSV, Rota- und Adenovirus.

Auffällig hoch ist der Anteil der „**weiteren Organmanifestationen und Infektionen**“ (in der Skala „**weitere**“) auch nach der HSCT. Hier ist darauf hinzuweisen, dass die Graphik alle Transplantierten, also auch die Todesfälle, beinhaltet und unter diese Rubrik auch das Multiorganversagen und jene Infektionen zählen, die für den Tod der vier PatientInnen verantwortlich waren. Betrachtet man diese Rubrik nur für die Überlebenden, konnte nur bei einer Patientin ein Symptom hier zugeordnet werden.

Zudem zeigt sich in Tabelle 3, dass relativ viele PatientInnen nach der HSCT noch an einer Veränderung der Blutzellen leiden („*Thrombozytopenie*“, „*hämolytische*

Anämie“). Dies könnte allerdings auch auf schlechtes Engraftment oder Nebenwirkungen der Chemotherapie, welche vor der HSCT durchgeführt werden, um das Immunsystem des Empfängers zu unterdrücken, zurück zu führen sein. Bei den Symptomen „Zytopenie“, „Lymphadenopathie“, „Malignität und Lymphoproliferative Erkrankungen“, sowie bei den „Pilzinfektionen“, konnte ein **kompletter Rückgang** beobachtet werden.

4.1.3 Bisher keine vollständigen Rezidive

Bei keiner transplantierten LRBA- Patientin und auch bei keinem transplantierten LRBA- Patient konnte nach der HSCT bis zum jetzigen Zeitpunkt ein vollständiges **Rezidiv** oder eine **Verschlechterung der Symptome** festgestellt werden.

4.1.4 Rückgang der medikamentösen Therapie

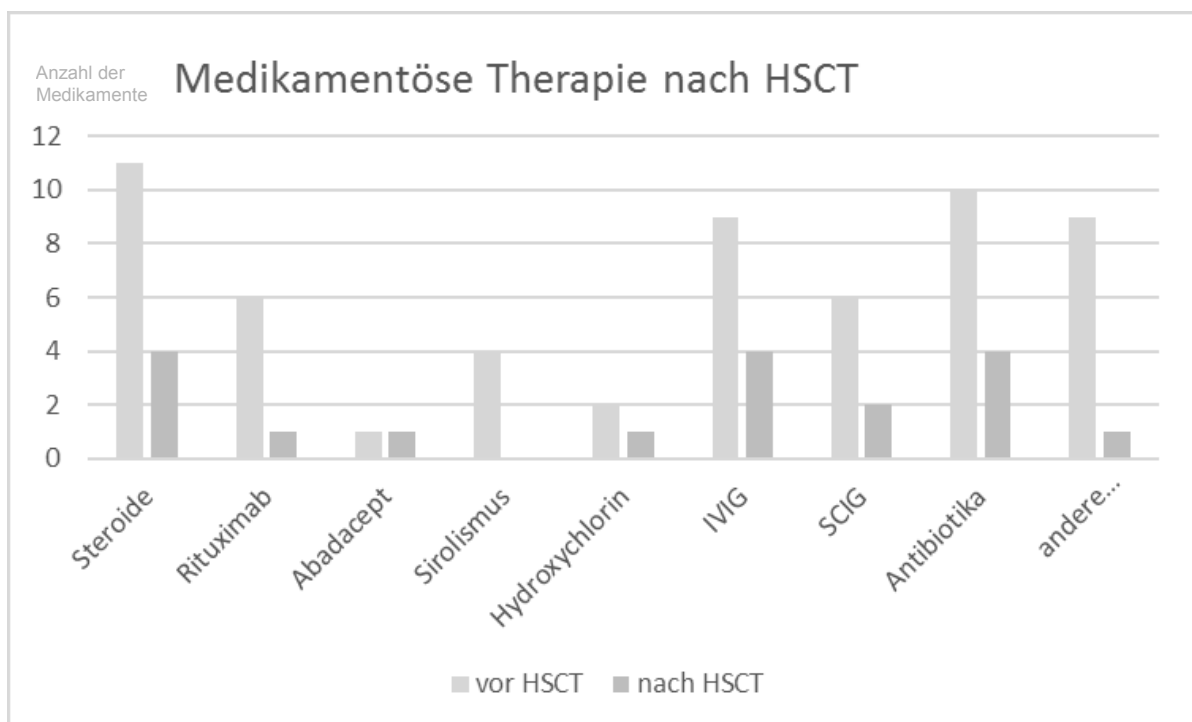


Abbildung 10 Medikamentöse Therapie vor und nach der HSCT

Vergleicht man die Tabelle 5 und 6 miteinander (Abbildung 10), wird deutlich, dass die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie nach einer HSCT reduziert wird.

Lediglich bei sechs PatientInnen wurden Immunsuppressiva, Antibiotika und Immunglobuline zur Behandlung des LRBA Defekts nach der HSCT weiter benötigt.

Allerdings ist zu beachten, dass in der Abbildung 10 alle immunologischen und antiinfektiösen Therapien vor und nach der HSCT (exklusive der unmittelbar peri-HSCT verabreichten Medikamente) aufgezeigt sind. Die in dieser Studie verwendete Einteilung in *Teilremission mit* oder *ohne weiterführender Therapie*, ist abhängig von einer nach der Transplantation noch notwendigen immunsuppressiven Therapie. Andere Therapieformen, beispielsweise mit Antibiotika, können demnach auch bei einem Patienten oder einer Patientin, welche/r in die Rubrik „**Teilremission ohne weiterführende Therapie**“ fallen, nötig sein.

Demnach erhielt Patient 1 (*Teilremission ohne weiterführende Therapie*) nach der HSCT intravenöse Immunglobuline und Antibiotika, Patientin 5 (*Teilremission ohne weiterführende Therapie*) topische Glucokortikoide und Patient 10 (*Komplettremission*) Hydroxychloroquin.

Zum besseren Verständnis soll die nachfolgende Abbildung 11 dienen. Die Graphik zeigt nur die medikamentöse Therapie vor und nach der HSCT, bei den PatientInnen, welche die HSCT überlebt haben.

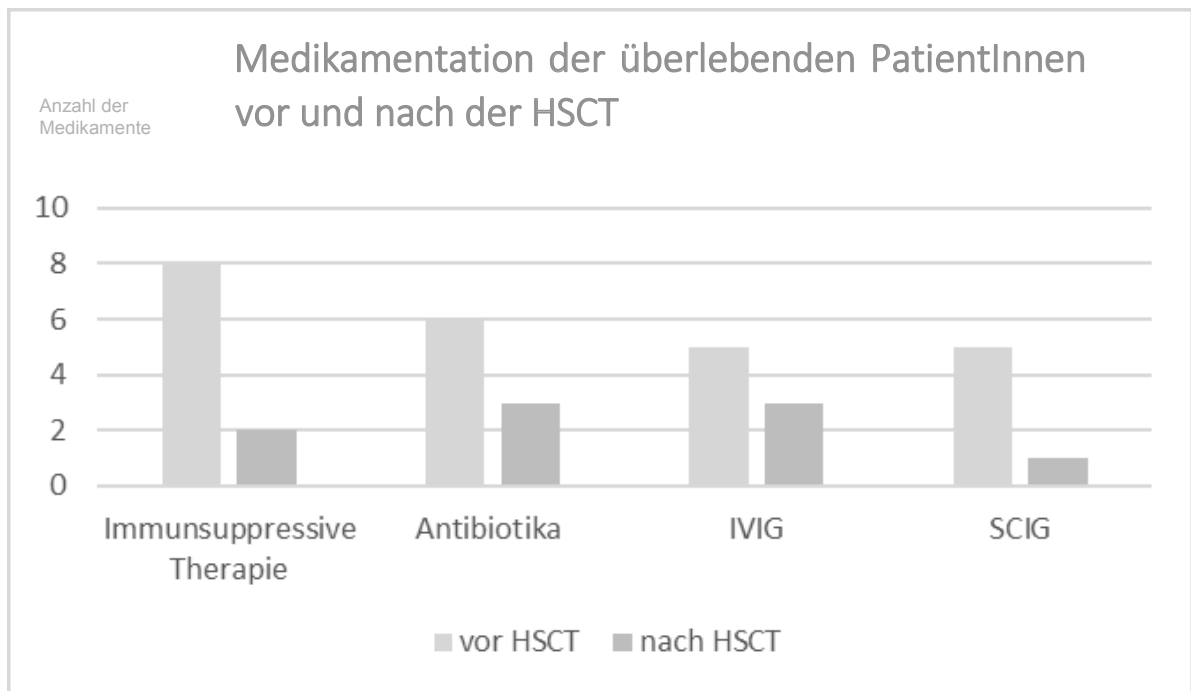


Abbildung 11 Überblick der notwendigen medikamentösen Therapie nach einer HSCT

Lediglich **zwei** (*Teilremission mit weiterführender Therapie* bei Patient 3 und Patientin 9) von ihnen benötigen eine weiterführende, lebenslang **immunsuppressive Therapie**.

Bei Patient 3 kommen vor allem Steroide, IVIG und Antibiotika zum Einsatz. Patientin 9 wird mit Steroiden, Rituximab, Abatacept, IVIGs und SCiGs und Antibiotika weiter behandelt.

Eine Patientin (Patientin 8), welche zwar ebenfalls eine weitere, immunsuppressive Behandlung nach der HSCT erhielt, allerdings kurz danach verstarb, wird demnach in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Wie oben bereits erwähnt, werden Patient 1 und Patientin 5 zur Gruppe „**Teilremission ohne weiterführende Therapie**“ gezählt. Bei beiden wurde keine immunsuppressive Therapie nach der HSCT benötigt, allerdings kamen Antibiotika und IVIGs (Patient 1) sowie topische Steroide (Patientin 5) zum Einsatz.

4.1.5 LRBA- unabhängige Todesursachen

Die Hauptfaktoren, die zum Tod von 4 der 12 PatientInnen geführt haben, waren insbesondere Infektionen und andere Komplikationen, welche bei jeder HSCT, unabhängig um welchen Gendefekt es sich handelt, auftreten können. Demnach starben die untersuchten PatientInnen nicht auf Grund einer mangelhaften Therapie des LRBA Defekts selbst, sondern an den Folgen der Behandlung. Der Anteil von einem Drittel ist zwar beträchtlich, kann aber statistisch aufgrund der geringen Patientenzahl und individueller Faktoren nicht mit anderen Kohorten verglichen werden.

4.2 Risiken und Nachteile einer Stammzellentransplantation

Wie bei fast jeder Therapie gibt es natürlich auch bei einer allogenen Stammzellentransplantation Nachteile und Risiken. Es sollte demnach bereits vor der Entscheidung für eine Transplantation mit den PatientInnen besprochen werden, welche möglichen **Folgen** zu erwarten sind und diese sollten auch den anderen Therapiemöglichkeiten (medikamentöse, immunsuppressive Therapie) gegenübergestellt werden. Bei einer Stammzellentransplantation können, wie bei jeder Transplantation, schwere Komplikationen auftreten, die nicht unterschätzt werden dürfen. Besonders bei allogenen Stammzellentransplantationen besteht auf Grund ihrer hohen Toxizität eine hohe Mortalitätsrate. (22) In unserer Studie zeigt sich dies im Krankheitsverlauf (vier von zwölf starben an den Folgen der Transplantation).

Generell muss von **sofort** auftretenden Schäden und **Spätfolgen** unterschieden werden.

Vor allem bei der Entstehung somatischer Spätfolgen nach einer HSCT handelt es sich meist um eine **multifaktorielle Genese**. Hierbei spielt die Art der prätransplant verabreichten **Konditionierung** („*Konditionierungsphase*“), die **posttransplantations- immunsuppressive** oder **infektionsprophylaktische Medikation**, die Risiken einer **Immundefizienz** in der aseptischen Phase, eine möglichen **Graft-versus-Host-Reaktion**, ein **Spenderstammzellversagens** („*graft failures*“) oder eine **Abstoßung** („*rejection*“ oder „*Host-versus-Graft*“ *Reaktion*) eine Rolle. (23)

4.2.1 Toxizität in der Konditionierungsphase

Unter der Konditionierung versteht man den Vorgang der Abtötung von Knochenmark- und Blutstammzellen und Immunsuppression durch eine „Knochenmark-auslöschende“ (myeloablative) oder zum Zweck der Toxizitätsreduktion unterschiedlich abgeschwächten **Chemotherapie** (reduzierte Intensität) oder durch eine Kombination aus **Chemo- und Radiotherapie** bevor die eigentliche Transplantation folgt. Je nach Spender-Empfänger Kompatibilität und Stammzellenquelle kommt auch das

ATG (Anti-Thymozyten- Globulin) zum Einsatz. Dabei handelt es sich um eine serologische Antikörpertherapie, welche gegen die Immunzellen (T-Zellen) des Empfängers gerichtet ist. (24)

Je nach Art und Stadium der Erkrankung sowie nach dem zur Verfügung stehenden Spendertyp, entscheidet man sich für ein passendes Konditionierungsverfahren, welches ebenfalls Nebenwirkungen als Folge haben kann. (24)

Bei unseren PatientInnen wurden vor allem **Cytostatika** und das **ATG** in der Konditionierungsphase verwendet.

Falls eine Behandlung mittels Bestrahlung in Betracht gezogen werden sollte, muss auf mögliche Bestrahlungsfolgen hingewiesen werden.

Da jedes Chemotherapeutikum nicht nur „kranke“ Zellen schädigt, sondern auch auf alle anderen Zellen des Körpers Auswirkungen hat, ist mit einer Reihe von möglichen **Nebenwirkungen** zu rechnen, welche mit unterschiedlicher zeitlicher Verzögerung auftreten können (25):

	ZEITRAUM	BEISPIEL
PERAKUT	Stunden bis Tage	Allergische Reaktion
AKUT	Tage bis Wochen	Myelosuppression
SUBCHRONISCH	Wochen bis Monate	Schädigung von Herz, Lunge, Niere, Leber u.a.
CHRONISCH	Monate bis Jahre	Mutagene und karzinogene Wirkung (sekundäre Neoplasien, Gonadeninsuffizienz, Wachstumsstörungen)

Tabelle 9 Nebenwirkungen durch Cytostatika¹

Generell ist auch bei einer HSCT bei LRBA PatientInnen mit Nebenwirkungen der

¹ modifiziert nach (25)

Cytostatika zu rechnen. Besonderes Augenmerk sollte in der Akutphase auf die **Myelosuppression** gelegt werden, da sie so gut wie bei allen Chemotherapeutika als Nebenwirkung auftritt. Am empfindlichsten reagiert hierbei die Granulozytopenese, aber auch die Bildung von Thrombozyten, Lymphozyten und Erythrozyten ist stark beeinträchtigt. In Folge dessen, kommt es wiederum zur erhöhten Infektanfälligkeit und septischen Komplikationen. (25)

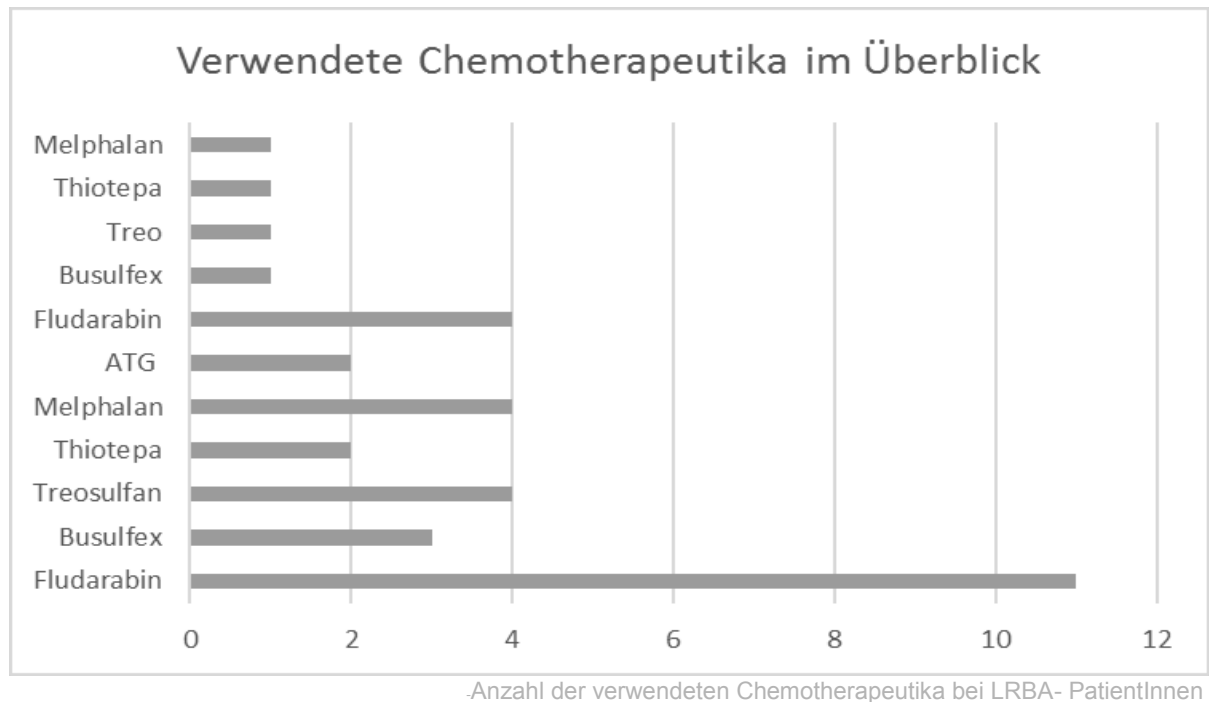


Abbildung 12 Bei LRBA verwendete Chemotherapeutika im Überblick

Aber auch **andere Organsysteme** können betroffen sein und sich, abhängig vom verwendeten Cytostatikum, in Form von typischen Nebenwirkungen präsentieren:

Im Gastrointestinal- Trakt (Mukositis, Stomatitis, Enterokolitis), Übelkeit und Erbrechen, Kardiotoxizität, Hypertonie bei Angiogenese- Inhibition, Nephrotoxizität, pulmonale Toxizität, Hepatotoxizität, Neurotoxizität, dermatologische Nebenwirkungen und Haarausfall, thromboembolische Ereignisse, reproduktive Toxizität und Sekundärmalignome (solide Tumoren, hämatologische Erkrankungen). Des Weiteren kann Fieber, ein Tumorlysesyndrom, Cytokine-release Syndrome, Gewebsnekrosen oder eine Tumor-assoziierte Fatigue auftreten. (25)

Die Abbildung 12 zeigt die am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika im Rahmen einer HSCT bei LRBA Defekten. Das ATG wurde hier in der Abbildung hinzugenommen, da es auch für die Konditionierungsphase eingesetzt wird (hier: Patientinnen 2 und 3). Es handelt sich aber eigentlich wie oben bereits erwähnt, um einen Antikörper, welcher gegen das eigene Immunsystem gerichtet ist und nicht um ein Cytostatikum.

Mögliche **Nebenwirkungen von ATG** sind ähnlich: allergische Reaktionen, eine Leukopenie, eine Anämie, opportunistische Reaktionen und ein erhöhtes Malignomrisiko. (26) Außerdem ist zu erwähnen, dass meist mehrere Chemotherapeutika pro PatientIn eingesetzt wurden.

Über die chronischen Folgen bzw. Langzeitfolgen einer HSCT durch das verwendete Konditionierungsverfahren lassen sich bei den PatientInnen dieser Studie nach dem kurzem Follow-up nur bedingt Aussagen treffen. Zudem wurde in der Studie der Fokus auf die Symptome gelegt, welche durch LRBA verursacht werden und unabhängig von den üblichen Nebenwirkungen einer HSCT sind. Trotzdem müssen Nebenwirkungen, welche in der Konditionierungsphase entstehen können, bei der Entscheidung für die Durchführung einer HSCT mitberücksichtigt werden und dürfen nicht vernachlässigt werden. Die Auflistung der vielen möglichen Nebenwirkungen im Text oben zeigt deutlich, dass eine supportive Therapie unerlässlich ist.

Bezüglich des Remissionsstatus hatte die Wahl und Dosis des Konditionierungsverfahrens bei unseren PatientInnen keinen Einfluss.

4.2.2 Infektionsgefahr in der aseptischen Phase

Nach einer allogenen Stammzellentransplantation wandern die Spenderzellen relativ rasch an ihren Standort. Dort beginnt dann der Vermehrungsprozess und die Produktion frischer roter und weißer Blutkörperchen. Bis zur Erreichung einer ausreichenden Zellzahl können allerdings bis zu **drei** Wochen vergehen. In dieser Zeit liegt ein **Mangel an Blutzellen** vor und geht mit einem **erhöhten Infektionsrisiko**

einher. Bakterien und evtl. auch Pilze können somit eine septische Infektion auslösen. Ein weiteres Risiko ist eine Infektion durch das Cytomegalievirus, welches häufig zu einer interstitiellen Pneumonie führt. Auch weitere opportunistische Infektionen sind möglich. (25)

4.2.3 Graft-versus- Host Erkrankungen

Eine schwerwiegende Komplikation nach einer HSCT ist die bereits erwähnte **Graft-versus- Host- Reaktion (GvHD)**, welche **akut oder chronisch** verlaufen kann. (27)

	AKUTE GVHD	CHRONISCHE GVHD
INSZIDENZ	bis 50%	bei Kindern ca. 30%
ZEITRAUM	ersten 100 Tage	> 100 Tage
PATHOMECHANISMUS	alloreaktive T-Zellen des Spenders schädigen vor allem folgende Organe: Haut, Darm, Leber	Verlauf ähnlich eine Kollagenose mit Sicca-Syndrom, Schleimhaut- und Hautveränderungen, Darmbeteiligung etc.

Tabelle 10 akute und chronische GvHD im Vergleich²

Auftreten und Ausmaß einer Graft-versus-Host-Reaktion ist von unterschiedlichen **Faktoren** (*patienten-, krankheits- und spenderspezifischen Faktoren, Durchführung der Transplantation und Nachbehandlung*) abhängig. (27) Es handelt sich dabei um eine **Transplantat- gegen- Wirt- Erkrankung**. Die übertragenen, immunkompetenten Zellen eines passenden HLA- Spenders können unmittelbar von den APC des Empfängers stimuliert werden und erkennen die Körperzellen des Empfängerorganismus als fremd an (28):

Durch die myeloablative Konditionierung werden beschädigte Zellen und das blutbildende System des Empfängers eliminiert, jedoch werden auch Epithelien und Endothelien geschädigt, sowie inflammatorische Zytokine reaktiv freigesetzt.

² modifiziert nach (25)

Dadurch wird die Reifung von APC Zellen in Haut und Darm des Empfängers stimuliert und es folgt eine erhöhte Expression von HLA- und Adhäsionsmolekülen. Die anschließende Transplantation von Spenderzellen führt zu einem Chimärismus von APC Zellen (APC vom Spender und vom Empfänger). Liegt nun eine HLA- Inkompatibilität vor, werden die Alloantigene durch die APC des Empfängers den T-Lymphozyten des Spenders direkt präsentiert: HLA- Klasse- I- Differenzen stimulieren dabei die CD8+- T-Lymphozyten, MHC-Klasse-II- Differenzen die CD4+- T-Lymphozyten. (28)

Eine zweite Aktivierung der T-Zelle (über CD28) ist durch eine Ligandenbindung mit der APC (über CD60 und CD86), für ihre Differenzierung zusätzlich notwendig. Je nach Lokalisation der dendritischen Zellen, folgt das jeweilige klinische Bild der GvHD (z.B. intestinal oder cutan). Um eine akute GvHD zu vermeiden, findet eine Eliminierung reifer und immunkompetenter T-Zellen aus dem Stammzellentransplantat statt. (28)

Kommt es dennoch zu einer GvHD, muss der oder die Betroffene sofort mit hochdosierten Immunsuppressiva behandelt werden. Damit steigt allerdings das Risiko von lebensbedrohlichen **Infektionen** stark an. Bei den verstorbenen PatientInnen dieser Studie verstarb **niemand** auf Grund einer GvHD.

4.2.4 Infektionsrisiko und Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva in kritischer Phase

Zur GvHD- Prophylaxe bekommen die Transplantierten bereits kurz nach der HSCT hochdosierte **Immunsuppressiva** (Tabelle 11) bzw. eine Stoßtherapie bei einer auftretenden Immunreaktion.

WIRKGRUPPE	WIRKSTOFFE
CALCINEURININHIBITATOREN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclosporin A ▪ Tacrolimus
GLUCOCORTICOSTEROIDE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednison ▪ Methylprednison
ANTIMETABOLITE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azathioprin
POLI- UND MONOKLONALE AK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti- T- Lymphozytenglobulin (ATG) ▪ Anti-Lymphozytenglobulin (ALG) ▪ monoklonaler IgG2- Antikörper (OKT3)
PURINANTAGONISTEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mycophenlat Mofetil (MMF)
INHIBITATOREN DER SPÄTEN T-ZELL-FUNKTION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Silrolimus
IL-2- REZEPTOR- ANTAGONISTEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basiliximab ▪ Dacizumab

Tabelle 11 Immunsuppressiva nach einer Transplantation³

Demnach ist eine adäquate immunsuppressive Therapie wichtig, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Allerdings steigt dadurch auch das **Risiko für Infektionen** und auch **weitere Nebenwirkungen** durch Immunsuppressiva (Tabelle 12) sind möglich. Dabei weisen vor allem Cyclosporin A und Tacrolimus eine hohe Toxizität (neuro- und nephrotoxisch) auf. (29)

³ Modifiziert durch (29)

Nebenwirkungen	Cyclosporin A	Tacrolimus	Azathioprin	Steroide	MMF	AK	Sirolimus	IL2-R-A
Neurotoxizität	+	+	-	+	(+)	-	-	-
Nephrotoxizität	+	++	(+)	-	-	-	-	-
Hypertonie	++	+	-	+	(+)	+	-	-
Anaphylaxie	-	-	-	-	-	+	-	-
Diabetes mellitus	+	++	-	++	(+)	-	-	-
Hyperlipidämie	+	+	-	+	-	-	++	-
Hyperkaliämie	+	+	-	-	(+)	-	-	-
Hypermagnesiämie	+	+	-	-	+	-	-	-
Anämie	(+)	(+)	+	-	+	-	-	-
Leukopenie	(+)	(+)	++	-	+	+	(+)	-
Thrombozytopenie	(+)	(+)	+	-	+	+	+	-
Panzytopenie	(+)	(+)	(+)	-	+	+	-	-
Diarrhoe	+	+	+	-	+	-	(+)	-
Übelkeit/ Erbrechen	+	+	+	-	+	-	-	-
Osteoporose	+	+	+	+	-	-	-	-
Infektionen	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)
Malignome (de-novo)/ Lymphoproliferationen	+	+	+	-	+	+	-	(+)

(+) = gering, + = mittel, ++ = häufig
MMF= Mycophenolat Mofetil, IL2-R-A: IL- 2- Rezeptor- Antagonisten

Tabelle 12 spezifische Nebenwirkungen einiger Immunsuppressiva ⁴

⁴ Modifiziert durch (29)

Wie in Tabelle 12 zudem gut ersichtlich ist, führen alle Immunsuppressiva (vor allem in hohen Dosen) zu einem **erhöhten Infektionsrisiko** für opportunistische Infektionen. Man spricht hier von einer **kritischen Phase** innerhalb der ersten drei Monate. Meist ist das Immunsystem nach ca. einem Jahr wieder in einem stabilen Zustand.
(20)

Bei allen der verstorbenen PatientInnen in unserer Studie konnte man **schwere und Infekt-assoziierte Erkrankungen** als Todesursache nachweisen. Alle vier verstarben in einem Zeitraum von drei Monaten, also innerhalb der kritischen Phase.

4.2.5 Rezidiv

Es bleibt **abzuwarten**, ob innerhalb der nächsten Jahre PatientInnen unserer Studie ein Rezidiv erleiden. Zum derzeitigen Stand können dazu keine Aussagen gemacht werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt zeigten allerdings alle PatientInnen eine Besserung der Symptomatik und alle PatientInnen mit vollständigem Spenderchimärismus **kein Rezidiv**.

4.3 Limitation der Studie

4.3.1 Niedrige Fallzahl und Follow-up

Die **niedrige Fallzahl** (n=12) und das **knappe Follow-up** (Median 20 Monate) lassen nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich des kurativen Effekts einer HSCT bei LRBA Defekt zu. Es bleibt abzuwarten, ob bei den bis zum jetzigen Zeitpunkt als *kurativ* und als mit *Teilremission* behandelten PatientInnen Rezidive oder Todesfälle in Folge des LRBA Defektes auftreten. Zudem kann sich bei einer höheren Fallzahl ein anderer Trend bezüglich des Krankheitsverlaufes zeigen. Da zusätzlich vier PatientInnen kurz nach der HSCT durch ihren Tod aus der Studie ausgeschieden sind, bleiben derzeit nur acht PatientInnen zur weiteren Beurteilung bezüglich einer Verbesserung der Symptomatik und Therapie übrig. Dementsprechend wird auch eine Beurteilung des weiteren Follow-ups in Bezug auf einen kurativen Effekt in den nächsten Jahren schwierig.

Aber nicht nur in Hinsicht auf das Überleben und einen möglichen, kurativen Effekt einer HSCT, ist ein längeres Follow-up nötig, um einen aussagekräftigen Trend darzustellen. Demnach sollten auch **mögliche längerfristige Folgen** einer HSCT bei LRBA Defekt im Follow-up untersucht werden und den Vorteilen einer HSCT gegenübergestellt werden.

4.3.2 Möglicher Einfluss der Vorbehandlung mit Immunsuppressiva auf den Therapieerfolg

Da alle PatientInnen vor der HSCT mit einer **immunsuppressiven Therapie** bereits **vorbehandelt** waren aber nur einer das relativ gezielt wirksame **Abatcept** erhalten hatte, ist nicht eindeutig, ob der Transplantationserfolg durch eine effizientere immunsuppressive Vorbehandlung und damit Verbesserung des Ausgangszustandes der PatientInnen hätte verbessert werden können.

Es ist klar, dass die HSCT in Anbetracht der vorliegenden Daten und Erfahrungen bis zu einem etwaig in ferner Zukunft zur Verfügung stehenden Gentherapie des LRBA Defekts die einzige kurative Therapiemöglichkeit darstellt.

Um einen direkten Vergleich zwischen einer HSCT und einer (mitunter lebenslang erforderlichen) immunsuppressiven Therapie bei LRBA-PatientInnen schließen zu können, müssten PatientInnen, welche keine vorausgehende Therapie erhalten haben, über sehr lange Zeiträume untersucht werden; was sich allerdings in der Praxis als problematisch darstellen wird.

Da mittlerweile auch asymptomatische Geschwisterkinder mit derselben genetischen Diagnose identifiziert wurden, wie schwer Erkrankte, und noch keine Langzeitbeobachtung dieser Menschen vorliegt, ist bis heute unklar, ob man eine HSCT schon vor Symptombeginn bzw. Einleitung einer immunsuppressiven Behandlung empfehlen sollte.

4.3.3 Definition von „weiterführender Therapie“

Die Einteilung in *Teilremission mit/ ohne weiterführende Therapie* wurde so gewählt, dass lediglich eine immunsuppressive Therapie als weiterführende Therapie zählt. Dennoch wird bei einigen aus der Gruppe *Teilremission ohne weiterführende Therapie* eine Behandlung mit Antibiotika, IVIG oder SCIG benötigt. Die Einteilung sollte deshalb nicht falsch verstanden werden, denn eine *Teilremission ohne weiterführende Therapie* kann dennoch behandlungsbedürftig sein.

4.4 Ausblick und Anregungen

Es bedarf für eine Bestätigung des in dieser Studie aufgezeigten Trends zur Empfehlung einer HSCT nach Abwägung mit den Nachteilen und Risiken, einer **höheren Fallzahl** und ein **längeres Follow-up**. Dafür sind zum einen weitere Beobachtungen der bisher zwölf transplantierten PatientInnen bezüglich Rezidiven, Spätkomplikationen oder weiteren Symptomrückgängen in den nächsten Jahren nötig. Bezüglich eines optimalen Zeitpunktes (Schweregrad der Symptome, Krankheitsbeginn etc.) für die Durchführung einer HSCT gibt es derzeit noch keine Daten.

Die Studie sollte zudem mit den in Zukunft transplantierten LRBA- Mangel- PatientInnen erweitert werden, um ein repräsentativeres Ergebnis zu erhalten.

Außerdem wäre es ein Vorteil zu wissen, wie sich schwer erkrankte LRBA- PatientInnen bezüglich des Remissions- und Überlebensstatus präsentieren, wenn sie **frühzeitig eine HSCT** erhalten und eventuell sogar **noch nicht mit Abatacept behandelt** wurden. Die bisher transplantierten LRBA- PatientInnen wurden alle erst einige Jahre später nach dem Krankheitsbeginn genetisch diagnostiziert und auch erst einige Zeit später, meist auf Grund einer Therapieresistenz, transplantiert.

5 Conclusio

5.1 Potentiell kurativer Effekt

Es scheint demnach, als ob eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei PatientInnen mit einem LRBA- Defekt einen **kurativen** Erfolg in vielen Fällen erzielen kann. Vor allem für PatientInnen, welche an sehr **schweren und/oder therapieresistenten Symptomen** leiden oder für Länder, in denen **kein Abatacept zur Verfügung** steht, könnte die HSCT, bei einem vorhandenen passenden Spender, eine Alternative zur herkömmlichen medikamentösen Therapie darstellen. Dabei muss der Zeitpunkt für eine HSCT gut überlegt sein, wobei bei längerem Abwarten mit Organschäden, welche negative Auswirkungen auf eine HSCT haben können, zu rechnen ist. (2)

Innerhalb der Studie wird deutlich, dass bei **allen** transplantierten PatientInnen ein **deutlicher Rückgang der Symptome** und bei keinem der PatientInnen mit vollständigen Spenderchimärismus **ein vollständiges Rezidiv** vorzufinden ist. Bei 1/3 der TeilnehmerInnen konnte nach der HSCT keine Symptome mehr festgestellt werden (*Komplettremission*). Außerdem benötigen nur zwei der zwölf Transplantierten nach der Transplantation noch eine immunsuppressive Therapie (*Teilremission mit weiterführender Therapie*). Bei diesen beiden PatientInnen konnte zudem kein Chimärismus-Wert über 90% erzielt werden.

Bei allen Überlebenden der Studie zeigte demnach die HSCT, besonders bei denen mit einem hohen Spenderchimärismus (*Komplett- und Teilremission ohne weiterführende Therapie*), einen großen Benefit und eine große Chance den Defekt (teils) kausal behandeln zu können.

Durch eine HSCT könnte zudem im Vergleich zur bisherigen immunsuppressiven Therapie das Risiko für die Entwicklung von LRBA-assoziierten Lymphome und Malignome, welche mit Immunsuppressiva in Verbindung stehen sowie für Infektionen reduziert oder vermieden werden. (20)

Bezüglich des Remissionsstatus hatte die Wahl und die Dosis des Konditionierungsverfahrens sowie der LRBA- Status des Spenders bei unseren PatientInnen keinen Einfluss. (20)

5.2 Risiken und Folgen

Allerdings muss vor einer Transplantation auch an die Risiken und Folgen einer solchen gedacht werden und den Vorteilen einer HSCT gegenübergestellt werden.

Hierzu zählt vor allem die **Transplantat- assoziierte Mortalität** und **Morbidität**. Dabei muss an die Risiken während der **Konditionierungsphase** (Nebenwirkungen durch Cytostatika, Radiotherapie oder ATG), an die Risiken während der aseptischen Phase (erhöhtes **Infektionsrisiko**), an die Risiken in der kritischen Phase (**Nebenwirkungen der Immunsuppressiva**), als auch an eine **Graft-versus-Host Reaktion** oder **Transplantatabstoßung** sowie an **Rezidive** gedacht werden.

Die vier verstorbenen PatientInnen in dieser Studie starben kurze Zeit nach der HSCT an den herkömmlichen Komplikationen (Transplantationsabstoßung, post-HSCT Infektionen, Multiorganversagen, thrombotische Mikroangiopathie), wie sie bei jeder Transplantation auftreten können. Es konnte keine Graft-versus-Host Reaktion als Todesursache bei den transplantierten LRBA- PatientInnen festgestellt werden. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass bei einem LRBA- Defekt eine höhere Mortalitätsrate in Folge einer HSCT auftritt, als bei anderen Immundefekten.

Dennoch sind die Komplikationen einer HSCT nicht zu unterschätzen und sollten unbedingt individuell den Vorteilen und Chancen einer HSCT gegenübergestellt werden.

5.3 Limitationen der Studie

Limitationen der Studie sind zu berücksichtigen. Es bleibt abzuwarten, wie sich die PatientInnen im **Langzeitverlauf** (Spätkomplikationen der HSCT, Rezidive) präsentieren und ob sich der Trend in Richtung HSCT bei einer **höheren Fallzahl** bestätigen lässt. Darüber hinaus wird zu untersuchen sein, wie hoch die Remissions- und Nebenwirkungsrate sowie die Lebensqualität unter dauernder Abatacept-Therapie oder ähnlicher Langzeitimmunsuppression im Vergleich zu HSCT-Empfängern bei LRBA Defekt ist. Da bisher nur mit Immunsuppressiva anbehandelte PatientInnen transplantiert wurden, kann man nicht ausschließen, dass die positiven Effekte nach einer HSCT (Remissionsstatus, Rückgang der Symptome) ausschließlich durch eine HSCT zu Stande gekommen sind.

Nach derzeitigem Stand sind bezüglich eines passenden HSCT- Zeitpunktes bei LRBA-PatientInnen noch keine genauen Aussagen zu machen, da alle PatientInnen erst Jahre später nach Krankheitsbeginn transplantiert wurden. Ob es Vorteile bezüglich des Überlebens- und Remissionsstatus bei einer sehr frühen Transplantation gibt, kann aus den bisherigen Daten nicht erhoben werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Seidel MG, Hirschmugl T, Gamez-Diaz L, Schwinger W, Serwas N, Deutschmann A, Gorkiewicz G, Zenz W, Windpassinger C, Grimbacher B, Urban C, Boztug K. Long-term remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2015
2. Tesi B, Priftakis P, Lindgren F, Chiang SCC, Kartalis N, Löfstedt A, Lörinc E, Henter J, Winiarski J, Bryceson Y, Meeths M. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with LPS-Responsive Beige-Like Anchor (LRBA) Gene Mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2016
3. Wirths S, Bethge W, Henes JC. Allogene haematopoetische Stammzelltransplantation. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 2016
4. Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, Morio T, Worth A, Blessing J, Van De Veerdonk F, Feuchtinger T, Kanariou M, Schmitt-Graeff A, Jung S, Seneviratne S, Burns S, Belohradsky B, Rezaei N, Bakhtiar S, Speckmann C, Jordan M, Grimbacher B. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016
5. Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, Fang M, Andersen KK, Chavoshzadeh Z, Mohammadzadeh I, El-Rajab M, Massaad M, Chou J, Aghamohammadi A, Geha R, Hammarström L. Spectrum of Phenotypes Associated with Mutations in LRBA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016
6. Wang J, Lockey RF. Lipopolysaccharide-Responsive Beige-like Anchor (LRBA), a Novel Regulator of Human Immune Disorders. *Austin Journal of Clinical Immunology*. 2014
7. Wang J, Howson J, Haller E, Kerr G. Identification of a Novel Lipopolysaccharide-Inducible Gene with Key Features of Both a Kinase Anchor Proteins and chs1/beige Proteins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;
8. Karim MA¹, Nagle DL, Kandil HH, Bürger J, Moore KJ SR. Mutations in the Chediak-Higashi syndrome gene (CHS1) indicate requirement for the complete 3801 amino acid CHS protein. *Human molecular genetics*. 1997
9. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, Simon A, Moutschen M, Etzioni A, Mory A, Srugo I, Melamed D, Hultenby K, Liu C, Baronio M, Vitali M, Philippet P, Dideberg V, Aghamohammadi A, Rezaei N, Enright V, Du L, Salzer U, Eibel H, Pfeifer D, Veelken H, Stauss H, Lougaris V, Plebani A, Gertz E, Schäffer A, Hammarström L, Grimbacher B. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet*. 2012
10. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, Zhang, Y, Liu Z, Fritz J, Marsh R, Husami A, Kissell D, Nortman S, Chaturvedi V, Haines H, Young L, Mo J, Filipovich a. H, Bleesing J, Mustillo P, Stephens M, Rueda C, Chougnat C, Hoebe K, McElwee J, Hughes J, Karakoc-Aydiner E, Matthews H, Price S, Rao V, Lenardo M. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*
11. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmunity*

- Reviews; 2014
12. Thomas Barthlott. Immunologie- Grundlagen für Klinik und Praxis. Holländer GA, Basel: Elsevier, Urban & Fischer; 2005, 302.
 13. Rodeck B, Zimmer K-P. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag; 2013, 291
 14. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag; 2013, 627
 15. Gutjahr P, Bode U. Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie. Dt. Ärzte-Verlag; 2004. 700 S.
 16. Gratwohl A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. Autoimmunity. 2008
 17. Holbro A, Abinun M, Daikeler T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2012;
 18. Bakhtiar S, Gamez-Diaz L, Jarisch A, Soerensen J, Grimbacher, B. Belohradsky. Treatment of infantile inflammatory bowel disease and autoimmunity by allogeneic stem cell transplantation in LPS-responsive beige-like anchor deficiency. Frontiers in Immunology. 2017
 19. Sari S, Dogu F, Hwa V, Haskologlu S, Dauber A, Rosenfeld R, Chiang S, Kartalis N, Löfstedt A, Lörinc E, Henter J, Winiarski J, Bryceson Y, Meeths M A Successful HSCT in a Girl with Novel LRBA Mutation with Refractory Celiac Disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016
 20. Seidel MG, Böhm K, Dogu F, Worth A, Thrasher A, Florkin B, Ikinciogullari, Aydan, Peters A, Bakhtiar S, Meeths M, Stepensky P, Meyts I, Sharapova S, Gamez-Diaz L, Hammarstrom L, Ehl S, Grimbacher B, Gennery A. Treatment of Severe Forms of LPS-Responsive Beige-like Anchor Protein (LRBA) Deficiency by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017
 21. (ESID) ES for I. Inborn Errors Working Party (IEWP) [Internet]. 2017. [zitiert am 10.5.2017]. <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP>
 22. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin : ein Leitfaden für den Praktiker. de Gruyter; 2006, 266
 23. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie: Teil I: Epidemiologie, Tumorbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. Teil II: Therapiekonzepte maligner Tumoren. Teil III: Indikationen und Therapie. Berlin Heidelberg: Springer; 2009, 1427
 24. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker; 2006, 268
 25. Herold G. Innere Medizin 2015; 2014, 115-117
 26. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Berlin; Heidelberg: Springer; 2016
 27. Finke J. Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion Ursachen, Erscheinungsbild, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012
 28. Krukemeyer MG, Lison AE. Transplantationsmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker; 2006, 13
 29. Einführung A, Pothmann W. Anästhesie für den transplantierten Patienten. 2005;