

Informationsbroschüre über **septische Granulomatose**

Septische Granulomatose

Septische Granulomatose (CGD) ist eine seltene Erbkrankheit des Immunsystems. Phagozyten (Neutrophile und Monozyten) können Bakterien und Pilze nicht bekämpfen (Abb. 1).

Die betroffenen Patienten sind deshalb anfällig für schwere, potenziell lebensbedrohliche bakterielle und Pilzinfektionen. Die Immunabwehr gegen Viren ist jedoch intakt. Sie zeigen auch Symptome, die mit chronischen Entzündungen assoziiert und oft granulomatös sind.

Inzidenz und Prävalenz

Die genaue Inzidenz von CGD ist nicht bekannt. In Großbritannien und Irland liegt die Geburtsprävalenz von CGD bei etwa 8,5 pro Million. Trotz antibiotischer und antimykotischer Prophylaxe ist die Sterblichkeit weiterhin bedeutend hoch. Schwere infektiöse Komplikationen sind keine Seltenheit. Retrospektive Datenerhebungen aus dem Jahr 2001 ließen eine Überlebensrate von 50 % im Alter von 30 Jahren vermuten. Es ist davon auszugehen, dass die Überlebensraten durch frühere Diagnosestellung und bessere Therapien von Jahr zu Jahr steigen werden.

Diagnose

Die funktionelle Diagnose einer CGD kann durch den Nachweis, dass die Phagozyten der betroffenen Patienten keine Superoxide produzieren können (Abb. 2), abgesichert werden. Bei Verdacht auf CGD sollte der Patient unbedingt an ein Spezialzentrum überwiesen werden. Die diagnostischen Tests sollten in einem Labor durchgeführt werden, in dem man Erfahrung mit solchen Tests hat. Genetische Tests und Beratung sollten für den weiteren Familienkreis erfolgen. Immigranten sollten sich in ihrer neuen Heimat testen lassen, dies aber auch Angehörigen im Heimatland empfehlen.

Vererbung und Formen von CGD

In der westlichen Welt ist die X-chromosomal vererbte CGD (Abb. 3) am verbreitetsten. Die autosomale Form von CGD hingegen tritt im Nahen Osten häufiger auf.

Klinisches Bild

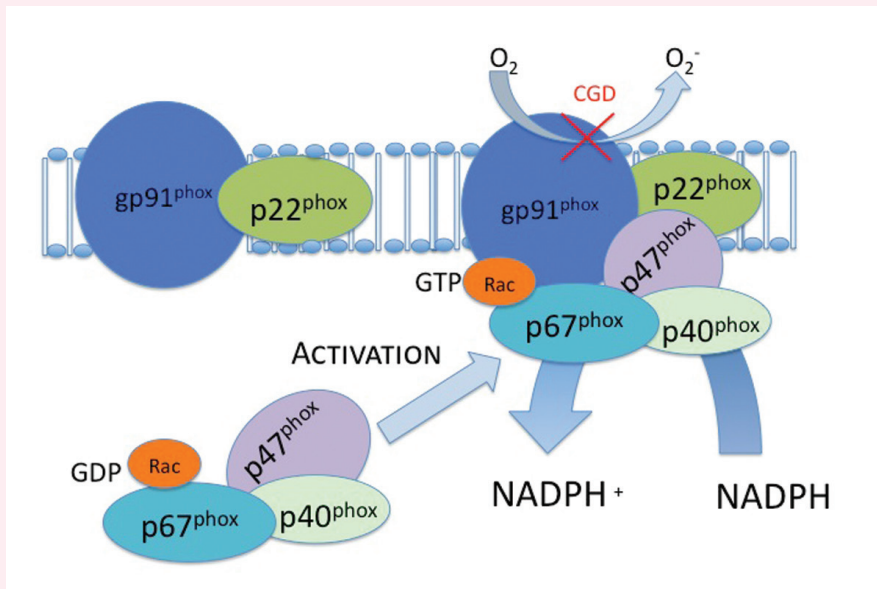
Einen klassischen Hinweis auf CGD liefern rezidivierende Infektionen an Körperoberflächen mit direktem Kontakt zur Außenwelt z. B. Haut, Lunge und Darm. Die Diagnose basiert auf einem klinischen Verdacht und kann durch den Nachweis, dass die Phagozyten der betroffenen Patienten keine Superoxide produzieren können, abgesichert werden. Dazu dienen NBT-Test oder Flowzytometrie (Abb. 2).

Rezidivierende Infektionen an Oberflächen, die schwer zu behandeln oder anderweitig ungewöhnlich sind, lassen einen Immundefekt, einschließlich CGD, vermuten. Anzeichen und Symptome unterscheiden sich nicht von denen normaler Infektionen. Die Infektionen können anfangs relativ harmlos scheinen (z. B. Husten oder Lymphknotenentzündung am Hals), dann jedoch nicht gut auf konventionelle Therapien ansprechen oder fortschreiten. Auch bei Trägerinnen von X-chromosomaler CGD können Gesundheitsprobleme auftreten (Abb. 4).

1

Die biochemische Ursache der CGD

Bei CGD-Patienten weisen die Neutrophilen keinen oxidativen Burst, d.h. keinen Anstieg des Sauerstoffmetabolismus der normalerweise mit der Phagozytose (dem "Fressen" von Keimen) einhergeht, auf. Dies ist auf eine fehlende Komponente des Enzyms NADPH-Oxidase, das in Phagozyten ("Fresszellen") auftritt, zurückzuführen. NADPH-Oxidase katalysiert die Bildung des Superoxids, einer Vorstufe von potenten reaktiven Sauerstoffverbindungen, durch die transmembrale Passage der Elektronen von NADPH-Oxidase auf molekularen Sauerstoff.



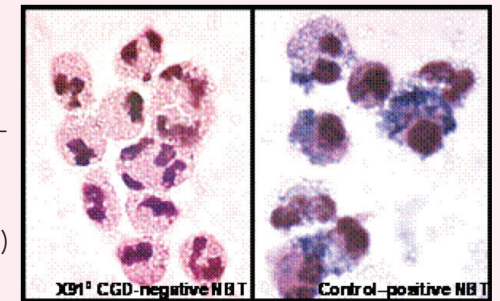
Das Enzym NADPH-Oxidase

2

Nachweis von CGD

Nitroblau-Tetrazolium-Test (NBT):

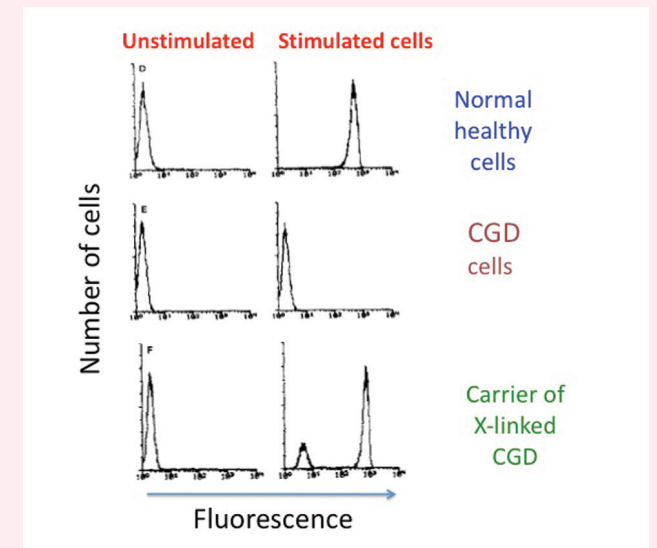
Die neutrophilen Phagozyten werden mit Phorbol-Myristat-Acetat stimuliert und mit gelbem Nitroblau-Tetrazolium inkubiert. Dieses wird von normalen Phagozyten zu dunkelblauen Pigmenten (Formazan) reduziert. Die mikroskopische Untersuchung der Zellen sollte von einer erfahrenen Person durchgeführt werden. Bei Müttern, die Trägerinnen der X-chromosomalen CGD sind, kann eine gemischte Population NBT-positiver und NBT-negativer Zellen nachgewiesen werden.



Diagnose von CGD mittels NBT-Test

Flowzytometrie (Dihydrorhodamin-Test):

Der Test funktioniert ähnlich wie der NBT-Test, es wird jedoch ein anderer Farbstoff genutzt. Es kann auch nachgewiesen werden, ob jemand Trägerin der X-chromosomalen Variante ist.



Diagnose von CGD mittels Flowzytometrie

3

Formen von CGD

Es gibt 4 Grundformen der CGD. Die Einteilung erfolgt danach, welche der vier Untereinheiten der NADPH-Oxidase von der Genmutation betroffen ist.

CGD-Gen	Erbgang	Häufigkeit	Betroffene
gp91phox (CYBB)	X-chromosomal	65 %	nur Jungen
p47phox (NCF-1)	autosomal-rezessiv	25 %	beide Geschlechter
p67phox (NCF-2)	autosomal-rezessiv	5 %	beide Geschlechter
p22phox (CYBA)	autosomal-rezessiv	5 %	beide Geschlechter

4

Gesundheitsprobleme bei Trägerinnen der X-chromosomalen CGD

Die Krankheit bricht bei Trägerinnen der X-chromosomalen CGD meist nicht aus. Die Trägerinnen entwickeln jedoch häufig eine Reihe an Symptomen, die einem Lupus ähneln können (vor allem Hautveränderungen). Trägerinnen dieser CGD-Form, bei denen Aphthen, Hautausschläge, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen auftreten, sollten, unabhängig vom Ergebnis des Tests auf Lupus, zur Behandlung von lupusähnlichen Symptomen an einen Rheumatologen und/oder andere Spezialisten verwiesen werden. Wissenschaftliche Veröffentlichungen bestätigen, dass Trägerinnen dieser CGD-Form meist negativ auf Lupus getestet werden. Die Symptome müssen dennoch ernst genommen werden.

Die Mehrheit der betroffenen Patienten erhält die Diagnose vor dem zweiten Lebensjahr. Bei einigen Patienten wird die Diagnose jedoch erst im Erwachsenenalter gestellt, obwohl die Symptome frühzeitig auftraten.

Häufige Symptome:

- Hautabszesse
- Perianalabszesse
- Pneumonie
- Leberabszess
- Osteomyelitis
- Sepsis
- Diarrhö (Fehldiagnose Morbus Crohn möglich)
- Lymphadenitis

Umgang mit CGD

Infektionsprävention

Die am häufigsten beobachteten infektiösen Komplikationen sind Pneumonie, Lymphadenitis, subkutaner Abszess, Leberabszess, Osteomyelitis und Sepsis. Bei CGD wird die Mehrheit der Infektionen durch katalasepositive Bakterien und verschiedene Pilze verursacht (Abb. 5).

Um die Gesundheit von CGD-Patienten zu erhalten, ist die tägliche antibakterielle und antimykotische Prophylaxe besonders wichtig.

Diese Medikamente schützen zwar nicht hundertprozentig vor Infektionen, tragen jedoch entscheidend dazu bei, die Anzahl und Schwere der Infektionen bei CGD-Patienten zu verringern.

5

Bekannte Keime bei CGD

Bakterien – Infektionen werden häufig von folgenden Bakterien verursacht: *Staphylococcus aureus* und gramnegative *Enterobakterien* einschließlich *Salmonellen*, *Klebsiella*, *Aerobacter* und *Serratia*. *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia*, *Actinomyces* und *Nocardien* werden ebenfalls verstärkt mit CGD assoziiert. Katalasenegative Bakterien wie Streptokokken verursachen bei CGD-Patienten selten Probleme.

Die katalasepositiven Bakterien bauen Wasserstoffperoxid ab, das jedoch vom Immunsystem des Wirts zur Bekämpfung von Infektionen benötigt wird. Katalasenegative Bakterien, zum Beispiel Streptokokken, verursachen bei CGD-Patienten selten Probleme, weil Wasserstoffperoxid zum Schutz vor Infektionen angesammelt werden kann.

Pilze – Pilzinfektionen werden bei CGD-Patienten meist durch *Aspergillus fumigatus* verursacht. Berichte über Infektionen, die mit anderen Pilzen der Familie *Aspergillus*, bspw. *A. nidulans*, und anderen Pilzarten, wie *Scedosporium apiospermum* und *Chrysosporium zonatum*, assoziiert werden, häufen sich jedoch.

Bei Erstvorstellung kann es schwierig sein, Pilzinfektionen von bakteriellen Infektionen zu unterscheiden (z. B. Husten). Bei CGD-Patienten sollten erstere jedoch immer in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten nicht wie erwartet auf die empirische Antibiotikatherapie ansprechen.

Antibakterielle Prophylaxe

Die Behandlung sollte bei allen Patienten mit Cotrimoxazol begonnen werden. Obwohl das Stevens-Johnson-Syndrom als Nebenwirkung von Cotrimoxazol bekannt ist, wird das Medikament von CGD-Patienten normalerweise gut vertragen und reduziert nachweislich die Anzahl schwerer Infektionen. Es bekämpft eine Vielzahl der für CGD typischen Keime, ist lipophil und wird deshalb in den Zellen konzentriert, sodass die anaerobe Darmflora nicht geschädigt wird.

Empfohlene Dosis von Cotrimoxazol

Altersgruppe	Cotrimoxazolprophylaxe (jeweils als einzelne Tagesdosis)
0–6 Monate	120 mg
6 Monate - 5 Jahre	240 mg
6–12 Jahre	480 mg
älter als 12 Jahre	960 mg

Antimykotische Prophylaxe

Die Behandlung sollte bei allen Patienten mit Itraconazol (5 mg/kg täglich) begonnen werden, weil es besonders gut gegen *Aspergillus* wirkt.

Als Nebenwirkungen sind erhöhte Leberenzyme, periphere Neuropathie und das Stevens-Johnson-Syndrom bekannt. CGD-Patienten vertragen Itraconazol normalerweise gut. Studien weisen darauf hin, dass es die Anzahl von Pilzinfektionen effektiv verringert. Vor Behandlungsbeginn und alle 6 Monate danach sollten die Leberenzymwerte überprüft werden.

Verhalten bei signifikanten Symptomen

Das Immunsystem von CGD-Patienten zeigt normale Reaktionen auf Viren (z. B. Erkältung und Grippe). Diese Infektionen treten bei den Patienten genauso häufig auf wie bei der Allgemeinbevölkerung. Für Angehörige ist es oft schwierig zu erkennen, welche Infektionen „normal“ sind und welche von der CGD hervorgerufen werden. Deshalb müssen die Angehörigen darüber aufgeklärt werden, auf welche signifikanten Symptome sie achten müssen (Abb. 6). Patienten und Angehörigen muss erklärt werden, dass die Einnahme der täglichen Prophylaxe äußerst wichtig ist. Sie sollten auch über einfache Vorsichtsmaßnahmen, die im Alltag beachtet werden müssen, um das Infektionsrisiko so gering wie möglich zu halten, informiert werden.

So muss unter anderem das Arbeiten und Spielen mit oder in der Nähe von Kompost, Heu, Rindenmulch, Rasenschnitt sowie anderen Gartenabfällen oder Feuerholz mit Trockenfäule oder Pilzbefall vermieden werden. Dadurch wird das Einatmen großer Mengen von Pilzsporen verhindert. Aus demselben Grund sollten Scheunen, Höhlen, Ställe und andere staubige oder feuchte Plätze gemieden werden.

Eine vollständige Liste aller empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen können Sie auf der Website der CGD Society abrufen: www.cgdsociety.org. Die Ratschläge zielen darauf ab, den Patienten trotz aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen ein normales Leben zu ermöglichen.

Immunisierungen

Lediglich auf die BCG-Impfung sollte bei Erwachsenen und Kindern mit CGD **verzichtet werden**, da sie mit disseminierter BCG-Infektion in Verbindung gebracht wurde. Die jährliche Grippeimpfung wird für Patienten (älter als 6 Monate) aufgrund der möglichen sekundären bakteriellen Komplikationen einer Influenza empfohlen.

Invasive Eingriffe

Antibiotika sollten bei allen invasiven Eingriffen, z. B. Sigmoidoskopie, Koloskopie, obere gastrointestinale Endoskopie, Bronchoskopie, Biopsie von Leber oder Lunge, verabreicht werden. Bereits vor der Behandlung sowie für mindestens 24 Stunden danach sollte prophylaktisch Ciprofloxacin (bei Eingriffen unterhalb des Zwerchfells auch noch Metronidazol) verabreicht werden. Chirurgische Eingriffe können eine längere Antibiotikatherapie bzw. andere Antibiotikakombinationen erfordern. In diesen Fällen ist die Abstimmung mit einem Spezialzentrum ratsam.

6

Wichtige Anzeichen einer Infektion bei CGD

- Fieber von 38 °C oder höher
- Warme, empfindliche oder geschwollene Stellen
- Harte Knoten
- Wunde Stellen mit Eiter oder Ausschlag
- Anhaltende Diarrhö
- Anhaltender Husten oder anhaltende Brustschmerzen
- Nachtschweiß
- Häufige oder anhaltende Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Urinieren
- Schluckbeschwerden
- Erbrechen kurz nach dem Essen (mehr oder weniger regelmäßig)

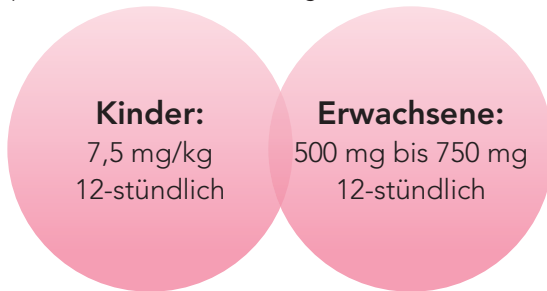
Behandlung akuter Infektionen

Fiebererkrankungen sollten frühzeitig mit Antibiotika behandelt werden. Falls erforderlich, muss eine entsprechende intravenöse Therapie erfolgen. Natürlich kann über die angemessene Behandlung von Virusinfektionen und den übermäßigen Einsatz von Antibiotika diskutiert werden. Bei CGD-Patienten sollte Sicherheit jedoch immer an erster Stelle stehen. Aufgrund ihrer schwachen Immunreaktion benötigen CGD-Patienten eventuell längere Antibiotikatherapien. Manchmal sind höhere Dosierungen oder Antibiotikakombinationen erforderlich. Spricht der Patient nicht gut auf die Behandlung an, sollte ein Spezialzentrum konsultiert werden.

Bei der Auswahl der Antibiotika sollte immer bedacht werden, dass Infektionen bei CGD-Patienten von vielen unterschiedlichen Bakterien hervorgerufen werden. Eine nützliche Erstbehandlung erfolgt mit der Einnahme von Ciprofloxacin aufgrund seines Aktivitätsspektrums und weil es intrazellulär wirksam ist. Bei Kindern überwiegen die Vorteile von Ciprofloxacin die Risiken einer Arthropathie.

Dosierung von Ciprofloxacin zur Behandlung akuter Infektionen.

Dosis (oral):



Intravenöse Antibiotika

Bei schwerer Sepsis ist es sinnvoll, die Therapie mit intravenös verabreichtem Teicoplanin und Ciprofloxacin zu beginnen. Besteht Verdacht auf eine Infektion unterhalb des Zwerchfells, sollte zusätzlich Metronidazol gegeben werden. Bei isolierten Staphylokokken können Flucloxacillin und Fucidin (oder andere Antibiotika gegen Staphylokokken wie Clindamycin und Clarithromycin) verschrieben werden.

Bei der Differenzialdiagnose einer Sepsis sollten auch Pilzinfektionen stets berücksichtigt werden. Erfolgt keine zügige Reaktion auf die antibakterielle Therapie (innerhalb von 7-10 Tagen), sollte eine empirische antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden (in Abstimmung mit einem Spezialzentrum).

Entzündliche Komplikationen

Bei CGD treten oft folgende entzündliche Komplikationen auf:



Achtung: Fulminante Mulchpneumonie ist eine ernst zu nehmende Komplikation. Sie muss mit Antimykotika und Steroiden behandelt werden. **Kolitis** ist vermutlich die häufigste signifikante entzündliche Komplikation bei CGD. Zu den histologischen Merkmalen zählen: scheinbarer Mangel an Neutrophilen, erhöhtes eosinophiles Infiltrat und pigmentierte Makrophagen. Granulome müssen nicht unbedingt vorhanden sein. Bei einer mit CGD assoziierten Kolitis kann die Fehldiagnose Morbus Crohn gestellt werden, da der Anfangsbefund ebenfalls Symptome wie Diarrhö, Gewichtsverlust, Gedeihstörungen und perianale Erkrankungen beinhaltet. Bei Verdacht auf Kolitis sollte der Patient zur endoskopischen Untersuchung und Biopsie (aufgrund der oft trügerisch unauffälligen makroskopischen Erscheinung) an einen Gastroenterologen überwiesen werden.

Langfristige Follow-up-Studien von CGD haben gezeigt, dass bei verbesserter Überlebenszeit oder höherem Alter Symptome auftreten können, die auf eine Obstruktion der Hohlorgane oder auf Entzündungen, die zuvor nicht offensichtlich mit Infektionen assoziiert wurden, schließen lassen. Die Ursachen dafür sind nicht ganz klar. Vermutlich handelt es sich um eine übermäßige entzündliche Reaktion auf einen kleinen Stimulus bspw. eine geheilte Infektion. Erhöhte ESR und niedrige HB-Werte sind auch bei Patienten, die anscheinend keine Infektion haben, nachzuweisen und deuten vermutlich auf eine anhaltende subklinische Entzündung hin. Das CRP ist selten erhöht, wenn der Patient anscheinend keine Infektion hat, und ist bei akut erkrankten Patienten deshalb ein besserer Marker für eine Sepsis.

Entzündliche Komplikationen (Fortsetzung)

5-ASA Entzündungshemmer (z. B. Sulfasalazin und Mesalazin) sind zur Ersttherapie bei CGD-Kolitis geeignet. Die Therapie mit Steroiden und anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin kann notwendig werden, wenn trotz 5-ASA keine Besserung erkennbar ist. Diese Medikamente sollten nur mit Bedacht und in Abstimmung mit einem Spezialzentrum verschrieben werden. Dies gilt besonders bei Koinfektion oder falls aus der Anamnese Pilzinfektionen bekannt sind.

NB: Erfolgt eine gleichzeitige Therapie mit 5-ASAs und Cotrimoxazol sollte während der ersten drei Monate jeden Monat und danach alle drei Monate ein großes Blutbild gemacht werden, da Störungen des Blutbildes auftreten können.

Verengung der Hohlorgane

Bei CGD-Patienten können aufgrund granulomatöser Entzündungen Verengungen des Darms oder der Harnröhre auftreten. Anzeichen dafür sind Schluckbeschwerden (Ösophagusstenose), Erbrechen (Pylorusstenose), Abdominalschmerzen (Darmverschluss) oder Schwierigkeiten beim Urinieren (Harnröhrenverengung). Diese Krankheitsbilder sprechen sofort auf Steroide an. Bevor mit der Steroidtherapie begonnen wird, muss eine infektiöse Ursache unbedingt ausgeschlossen werden. Bei einer Koinfektion oder falls aus der Anamnese des Patienten Pilzinfektionen bekannt sind, sollten Steroide mit besonderer Vorsicht und am besten in Abstimmung mit einem Spezialzentrum verschrieben werden.

Bei CGD-Patienten können aufgrund granulomatöser Entzündungen Verengungen des Darms oder der Harnröhre auftreten.

Überwachung

Klinische Betreuung

Alle Patienten sollten bei einem Allgemeinmediziner oder Pädiater in Behandlung sein. Auch die Konsultation von Immunologen oder Allgemeinmedizinern, die Erfahrung mit CGD haben, sollte bei Bedarf möglich sein. Der Patient sollte regelmäßig (alle 6 Monate bei gutem Gesundheitszustand) ambulant vorstellig werden und zwar abwechselnd bei Allgemeinmediziner und Spezialisten.

Blutuntersuchung

Empfohlen werden die regelmäßige Untersuchung (etwa alle 6 Monate) des großen Blutbildes sowie Leberfunktionstests (die prophylaktischen Medikamente können das Knochenmark schädigen oder mit veränderten Leberwerten assoziiert sein). Routinemäßig und bei Unwohlsein des Patienten sollten auch CRP und BSR überprüft werden. Oft wird eine mikrozytäre, hypochrome Anämie nachgewiesen, die häufig nicht auf eine Eisentherapie anspricht.

Augenheilkunde

Bei der Diagnose sollte beachtet werden, dass CGD-Patienten und CGD-Trägerinnen zu chorioretinalen Läsionen neigen. Die Ursache dieser Läsionen ist unklar. Sie haben bei den meisten Patienten keine Auswirkungen auf das Sehvermögen. Betroffene Patienten sollten sich alle 1-2 Jahre untersuchen lassen, um das Fortschreiten der Läsionen zu überwachen. Bei Patienten ohne Läsionen sollte alle 2-3 Jahre eine Fundoskopie durchgeführt werden.

Zahnheilkunde

CGD-Patienten sollten über die Bedeutung einer guten Zahn- und Mundhygiene aufgeklärt werden. Den Patienten wird empfohlen, ihre Zähne zwei Mal täglich zu putzen und den Zahnarzt regelmäßig aufzusuchen. Einige Patienten berichten über anhaltende Gingivitis und Aphthen. **Bei jeder Zahnbehandlung, die Blutungen verursachen könnte, sollten prophylaktisch Antibiotika verschrieben werden:** Ciprofloxacin (7,5 mg/kg bei Kindern, 500 mg bei Erwachsenen, oral) sollte vor der Behandlung und in den 24 Stunden darauf 2 Mal im Abstand von 12 Stunden verabreicht werden.

Ernährung/Wachstum und Entwicklung

Einige an CGD erkrankte Kinder wachsen und entwickeln sich langsamer als ihre Altersgenossen. Unter Umständen kann auch die Pubertät verspätet beginnen. Die Ursachen für Wachstumsstörungen bei CGD sind noch nicht vollständig erforscht und hängen vermutlich von verschiedenen Faktoren ab. Es scheint, als könnten einige

Überwachung (Fortsetzung)

Kinder mit CGD das verlorene Wachstum aufholen und eine normale Körpergröße erreichen. Gedeih- und Wachstumsstörungen treten vor allem bei Kindern auf, die über lange Zeit mit Steroiden behandelt wurden oder bei denen wiederholt Infektionen oder schwere Pilzinfektionen auftraten.

Deshalb sollten Gewicht und Größe bei jeder Vorstellung des Patienten überprüft und in Wachstumskurven eingetragen werden. Gedeihstörungen werden oft mit mangelnder Nährstoffaufnahme, gesteigertem Nährstoffbedarf wegen subklinischer Entzündungen und Kolutissymptomen assoziiert. Kinder, die ihr Gewicht nicht halten können, sollten eine Ernährungsberatung erhalten. Auch Nahrungsergänzungsmittel (selten Sondenernährung) können empfehlenswert sein, deshalb sollte die Überweisung an einen Ernährungsberater erfolgen. In Abstimmung mit dem Spezialzentrum sollte auch eine Überweisung an Gastroenterologen und Endokrinologen in Betracht gezogen werden.

Auch Erwachsenen kann es aus ähnlichen Gründen schwerfallen, ihr Gewicht zu halten. Die Patienten berichten häufig über Appetitlosigkeit und mangelndes Interesse am Essen. Um aufzuzeigen, wie die Kalorienzufuhr erhöht werden kann, sollte auch in diesem Fall eine Ernährungsberatung erfolgen. Bei plötzlichem Gewichtsverlust sollte die Möglichkeit einer Infektion bedacht werden. Eventuell ist aufgrund der Symptome eine Überweisung an Spezialisten, z. B. Gastroenterologen, erforderlich.

Emotionale Auswirkungen von CGD

CGD stellt Patienten und Angehörige vor viele verschiedene Herausforderungen. Dazu gehört neben dem Umgang mit den physischen Auswirkungen der Krankheit auch die psychologische Belastung, die die Diagnose mit sich bringt. Gleichzeitig soll ein normales Familienleben aufrechterhalten werden. Den betroffenen Familien fällt es oft schwer, über diese emotionale Belastung zu sprechen. Dafür gibt es verschiedene Gründe z. B. Scham, Angst vor Stigmatisierung und Angst, sich den eigenen Emotionen zu stellen.

Den Eltern sollte Zeit gelassen werden und sie sollten unbedingt dazu ermutigt werden, ihre Sorgen über sich selbst, ihr Kind und andere Familienmitglieder offen anzusprechen. Auf diese Weise kann ein Vertrauensverhältnis zur Familie aufgebaut werden. Da schwierige Themen offen angesprochen werden, können angemessene Möglichkeiten der Unterstützung aufgezeigt werden.

Heilung von CGD

Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei CGD

Die lebenslange antibakterielle und antimykotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol und Itraconazol hat die kurz- und mittelfristige Überlebenszeit verbessert. Steroide und Aminosalicylate mildern Kolitis und andere Entzündungen. Der zugrunde liegende Gendefekt kann auf diese Weise jedoch nicht behoben werden. Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist eine kurative Therapie für CGD und heilt Infektionen sowie Kolitis. Patienten mit Wachstumsstörungen, die noch in der Wachstumsphase sind, können dieses Defizit durch die HSZT ausgleichen. Bei den meisten Patienten kann die prophylaktische Medikamentengabe nach der HSZT beendet werden. Ob die Spende durch Geschwister oder einen passenden nicht verwandten Spender erfolgt, hat keine Auswirkungen auf die Überlebens- und Heilungsrate. In Einrichtungen, die auf die Transplantation bei Patienten mit primären Immundefekten spezialisiert sind, erreichen sie 85-90 %.

Es ist schwer, den perfekten Zeitpunkt für eine HSZT zu bestimmen. Sie sollte jedoch frühzeitig in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit hartnäckigen Infektionen oder signifikanten Entzündungen werden schlechtere Ergebnisse erzielt. Eine Transplantation sollte deshalb frühzeitig nach der Diagnose oder nach Auftreten spezifischer prognostischer Symptome in Betracht gezogen werden. Dies gilt besonders für die Fälle, in denen es einen gut passenden Spender gibt. Eine angemessene Beratung der Familien ist erforderlich. Kinder vertragen Transplantationen meist besser. Dank neuer Transplantationstechniken können jedoch auch Erwachsene erfolgreich behandelt werden.

Empfehlungen:

- Die HLA-Antigene sollten zeitnah nach Diagnosestellung typisiert werden, damit potenzielle Spender gefunden werden können.
- Die Transplantation sollte frühzeitig in Betracht gezogen werden, falls es HLA-identische Geschwister oder gut passende Spender gibt. Patienten und deren Angehörige sollten einen Spezialisten für Transplantation bei Patienten mit primären Immundefekten konsultieren. Dieser kann umfassend und entsprechend neuesten Erkenntnissen über die Risiken und Vorteile dieser Behandlung informieren.

- Die HSZT sollte in Einrichtungen durchgeführt werden, die auf die Transplantation bei Patienten mit primären Immundefekten spezialisiert sind.
- Die von der EBMT Inborn Errors Working Party veröffentlichten Standardprotokolle sollten befolgt werden. Intensitätsreduzierte Konditionierungs-Chemotherapie erfolgt im Rahmen einer klinischen Studie, wie der von Güngör et al.

Gentherapie bei CGD

Die HSZT basiert auf dem Prinzip, dass einem Individuum Stammzellen entnommen und auf einen Patienten mit einer Blutkrankheit wie CGD oder Krebs übertragen werden können, sodass die lebenslange Versorgung mit normal funktionierenden Zellen gesichert ist. Theoretisch scheint dies sehr einfach, es gibt jedoch einige signifikante Probleme. Bei Transplantationen ist besonders problematisch, dass die Gewebe (HLA-Kompatibilität) eventuell nicht perfekt übereinstimmen. Es besteht das Risiko einer Abstoßung und einer Immunreaktion gegen den Empfängerorganismus, die sogenannte Transplantat-Wirt-Reaktion. Dieses Risiko verringert sich, je besser die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ist. Besonders wenn Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation krank sind oder Infektionen haben, besteht jedoch immer ein ernst zu nehmendes Risiko. Heutzutage gibt es Medikamente, die dieses Risiko verringern können. Sie können aber zu einer lang andauernden Immunsuppression führen, während der der Patient sehr anfällig für Infektionen ist. Dazu trägt auch die Chemotherapie bei, die bei CGD-Patienten notwendig ist, um die bestehenden Knochenmarkstammzellen zu beseitigen, damit sich die neuen gesunden Zellen im Knochenmark ansiedeln können. Transplantationen werden heute jedoch bei guter Übereinstimmung eines Angehörigen oder nicht verwandten Knochenmarkspenders (einschließlich Nabelschnurblutspenden) erfolgreich durchgeführt. Bei fehlender Übereinstimmung bestehen erhebliche Risiken.

Deshalb arbeiten Forschergruppen weltweit an neuen Methoden zur Behandlung von CGD. Eine dieser Methoden ist die Gentherapie. Ziel ist es, das patienteneigene Knochenmark zu korrigieren. Als so genannter Gentherapie-Vektor dient ein Virus, der funktionsfähige Gene in die Stammzellen überträgt. Dadurch kann das Knochenmark gesunde Zellen, bspw. Neutrophile, bilden, die ihre Funktion erfüllen. Viele Studien belegen die Wirksamkeit im Labor und seit Kurzem auch an Patienten. Sogar eine nur kurzzeitige Korrektur des CGD-Defekts ermöglichte die Bekämpfung lebensbedrohlicher Infektionen, die anderen Behandlungsmethoden gegenüber resistent waren. Diese Therapie ist jedoch noch recht neu. Wir wissen heute, dass die Art und Weise, auf die wir genetisch veränderte Zellen in die Knochenmarkszellen einführen, verbessert werden kann, um sichere, dauerhaftere und effektivere Ergebnisse zu erzielen. Dies trifft neben CGD auch auf eine Reihe anderer Krankheiten zu, die früher schwierig zu behandeln waren. Klinische Studien, in denen CGD-Patienten mit moderner Technologie behandelt werden, sollen ab 2013 durchgeführt werden. Die Studien basieren auf früheren Proof-of-Principle-Studien und haben deshalb das Potenzial, zur Entwicklung einer realistischen, sicheren Alternativtherapie beizutragen.

Sogar eine nur kurzzeitige Korrektur des CGD-Defekts ermöglichte die Bekämpfung lebensbedrohlicher Infektionen, die anderen Behandlungsmethoden gegenüber resistent waren.

Weiterführende Literatur/Informationen

Prävalenz, klinischer Verlauf und Komplikationen bei CGD:

Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry.

Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, Goldblatt D, Parker L, Cant AJ.
Clinical and Experimental Immunology, 2008; 152(2): 211–18.

Chronic granulomatous disease: the European experience.

van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW.
The Public Library of Science One, 2009; 4(4): e5234.

Überblick über CGD und klinischer Umgang mit CGD

Modern management of chronic granulomatous disease.

Seger, RA.
British Journal of Haematology, 2008; 140(3): 255–66.

Chronic granulomatous disease: complications and management.

Rosenzweig SD.
Expert Review of Clinical Immunology, 2009; 5(1): 45–53.

Chronic granulomatous disease.

Holland SM.
Clinical Reviews in Allergy and Immunology, 2010; 38(1): 3–10.

CGD und hämatopoetische Stammzelltransplantation

Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients.

Güngör T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, Schanz U.
Transplantation, 2005 Jun 15; 79(11): 1596–606.

Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth.

Soncini E, Slatter MA, Jones LB, Hughes S, Hodges S, Flood TJ, Barge D, Spickett GP, Jackson GH, Collin MP, Abinum M, Cant AJ, Gennery AR.
British Journal of Haematology, 2009; 145(1): 73–83.

Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.

Seger RA.
Immunology and Allergy Clinics of North America, 2010; 30(2): 195–208.

Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.

Martinez CA, Shah S, Shearer WT, Rosenblatt HM, Paul ME, Chinen J, Leung KS, Kennedy-Nasser A, Brenner MK, Heslop HE, Liu H, Wu MF, Hanson IC, Krance RA.
Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; 129(1): 176–83.

<http://www.esid.org/bone-marrow-transplantation-updated-ebmt-esid-guidelines-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-for-pi-350-0>

Gentherapie bei CGD

Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma.

Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, Dinauer MC, Thrasher AJ.
Molecular Therapy, 2011; 19(1): 28–35.

Gene therapy matures in the clinic.

Seymour L and Thrasher AJ.
Nature Biotechnology, 2012 Jul 10; 30(7): 588–93.

Probleme bei CGD-Trägerinnen

Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus.

Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. *Rheumatology*, 2006; 45(2): 178–81.

Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology.

Cale CM, Morton L, Goldblatt D. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007; 148(1): 79–84.

Aspergillose und CGD

Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease.

Segal BH, Romani LR. *Medical Mycology*, 2009; 47 (Supplement 1), S282–S290.

Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France.

Beaute J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Mouy R, Gougerot-Pocidallo MA, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, Lortholary O; the French PID Study Group CEREDIH.

Pediatric Infectious Disease Journal, 2011; 30(1): 57–62.

Differentialdiagnose CGD bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

Differential diagnosis of CGD in patients presenting with inflammatory bowel disease.

Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. *American Journal of Gastroenterology*, 2009; 104(1): 117–24.

Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease.

Damen GM, Krieken JH, Hoppenreijts E, van Os E, Tolboom JJ, Warris A, Yntema JB, Nieuwenhuis E, Escher JC.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2010 Dec; 51(6): 690–7. Review.

Entzündliche Darmerkrankungen bei CGD

Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease.

Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM.

Paediatrics, 2004; 114(2): 462–8.

Augenheilkunde

Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease.

Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. *Journal of Pediatrics*, 1999; 134(6): 780–3.

Chorioretinal lesions in patients with chronic granulomatous disease.

Kim SJ, Kim JG, Yu YS. *Retina*, 2003; 23(3): 360–5.

Oralpathologie bei CGD

The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies.

Giannopoulou C, Krause KH, Müller F. *Seminars in Immunopathology*, 2008; 30(3): 273–8.

Danksagung

Die CGD Society dankt Dr. Andrew Gennery, Prof. Adrian Thrasher und Dr. Nigel North für ihre Beiträge zu den Themen hämatopoetische Stammzelltransplantation, Gentherapie und emotionale Auswirkungen von CGD.

Diese Broschüre wurde vom Ärztlichen Beirat der CGD Society genehmigt (August 2012).

© 2012 The CGD Society

Weitere Informationen auf unserer Website: **www.cgdsociety.org**

Supported by

