

Britta Maecker-Kolhoff und Christoph Klein, Medizinische Hochschule Hannover

Lymphoproliferative Erkrankungen bei Kindern nach Organtransplantation



Kindern, deren eigene Organe versagen, kann mit einer Transplantation von Spenderorganen geholfen werden. Um eine Abstoßung der transplantierten Organe zu verhindern, müssen die Patienten lebenslang Medikamente einnehmen, die das Immunsystem unterdrücken. Diese haben als Nebenwirkung, dass auch die Überwachung hinsichtlich Infektionserregern und Tumoren vermindert ist. Bei Kindern treten in der Folge häufig Tumoren des lymphatischen Systems, sogenannte lymphoproliferative Erkrankungen – englisch: post transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) – auf.

Mechanismen der Tumorentstehung nach Organtransplantation

Die Lebensqualität von Patienten, die aufgrund eines Organversagens ein Spenderorgan benötigen, hat sich in den letzten Jahrzehnten durch Fortschritte u.a. in der medikamentösen Abstoßungsbehandlung deutlich verbessert. Diese Medikamente können das Immunsystem jedoch nicht selektiv unterdrücken, sondern führen zu einer insgesamt verminderten Erkennung von Infektionserregern und auch Tumoren, die damit der Kontrolle durch das Immunsystem entgehen. Bei organtransplantierten Kindern sind die häufigsten Tumoren die lymphoproliferativen Erkrankungen. Sie entstehen meist im Zusammenhang mit einer abgelaufenen Infektion durch das Epstein-Barr-Virus (EBV). Über 90% der erwachsenen Bevölkerung haben im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit EBV durchgemacht (s. Schema in Abbildung 1). Diese tritt meist als „Pfeiffersches Drüsenfieber“ oder „Kissing disease“ im Kindes- und Jugendalter auf, führt zu einer starken T-Zell-Immunantwort und heilt bei ansonsten gesunden Personen folgenlos aus. Allerdings bleibt das Virus in den B-Zellen des Immunsystems erhalten und erreicht über verschiedene Faktoren, dass diese B-Zellen widerstandsfähiger gegen den natürlichen Zelltod werden. Bei gesunden Personen werden diese B-Zellen lebenslang durch die starke anti-EBV-spezifische Immunantwort in ihrem Wachstum kontrolliert. Wird diese Immunantwort durch Medikamente nach Organtransplantation unterdrückt, so können die EBV-infizierten B-Zellen einen Wachstumsvorteil erhalten und auch gege-

benenfalls genetische Veränderungen annehmen, die von den Immunzellen nicht erkannt werden. Damit kommt es zu einer unkontrollierten Ausbreitung der B-Zellen, die dann als Lymphome sichtbar werden.

Behandlungsansätze

Bei Patienten, die nach einer Organtransplantation Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems erhalten, kann allein die Reduktion der immununterdrückenden Medikamente zu einer Wiederherstellung der Immunität gegen EBV und zu einer Rückbildung der Lymphome führen. Allerdings ist diese Maßnahme immer mit dem Risiko der Transplantatabstoßung verbunden, so dass sie nur begrenzt unter besonderer Vorsicht zum Einsatz kommen kann. Man beschreitet hier sozusagen eine Gratwanderung, bei der auf der einen Seite Entstehung und Wachstum von Lymphomen, auf der anderen Seite die Transplantatabstoßung drohen. Eine weiterer Ansatz zur Stärkung der anti-EBV-Immunantwort und damit zur Abwehr eines Tumorwachstums besteht in der Herstellung von EBV-spezifischen Immunzellen im Labor. Diese Zellen können dem Patienten anschließend wie eine Bluttransfusion verabreicht werden. Diese Methode ist sehr effektiv, jedoch auch sehr zeit- und kostenintensiv, so dass sie nur in wenigen Zentren zur Verfügung steht. Patienten, für die beide Verfahren nicht ausreichend wirksam oder verfügbar sind, werden wie die Kinder, die ein Lymphom ohne vorhergehende Transplantation entwickeln, mit Antikörpern und/oder Chemotherapie behandelt. Jedoch sind für diese Patienten meist deutlich geringere Dosen als in der herkömmlichen Lymphombehandlung bei Kindern ausreichend.

Erkenntnisgewinn durch zentrale Erfassung im PTLD-Register

Die PTLD im Kindesalter ist auf die Bevölkerung gesehen eine seltene Erkrankung, was der relativ selten notwendigen Organtransplantation im Kindesalter entspricht (ca. 400 Kinder pro Jahr). Jedoch ist das Risiko bei jedem einzelnen transplantierten Patienten zwischen 1 und 20%, eine PTLD zu entwickeln. Dies hängt zum ei-

PROJEKTFÖRDERUNG



Im Rahmen einer Ausschreibung der Deutschen Kinderkrebsstiftung zur Förderung von Projekten auf dem Gebiet der sehr seltenen Tumoren des Kindes- und Jugendalters erhielt das PTLD-Register an der Medizinischen Hochschule Hannover eine Förderzusage für 3 Jahre, Fördermittelbereitstellung: 50.000 Euro

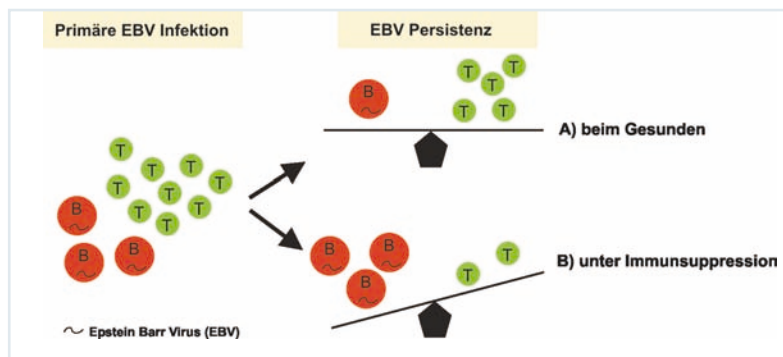


Abb. 1
Schema der Wechselwirkung von EBV-infizierten B-Zellen (rot) und EBV-spezifischen T-Zellen (grün). Die symbolisierte Waage ist beim Gesunden im Gleichgewicht, im Falle der Immunsuppression schlägt sie zugunsten der B-Zellen und damit Lymphomentstehung aus.

nen davon ab, ob der Patient vor Transplantation schon eine Infektion mit EBV durchgemacht hat und damit schon einmal über eine „gesunde“ Immunantwort verfügt. Zum anderen spielt die Intensität der immunsuppressiven Behandlung eine Rolle, so dass Patienten nach Nierentransplantation mit 1-2% ein deutlich geringeres Risiko haben als Empfänger von Herz oder Lunge (15-20%). In Deutschland treten pro Jahr etwa 15-20 neue Fälle von PTLD im Kindesalter auf. Wegen der Seltenheit ist es für einzelne Zentren schwer, Erkenntnisse über die optimale Behandlung von Patienten zu gewinnen. Es erscheint daher sinnvoll, alle PTLD-Erkrankungen zentral zu dokumentieren. Wir haben an der Medizinischen Hochschule Hannover 2003 das Ped-PTLD-Register gegründet, welches einer Zusammenarbeit von Kinderonkologen mit Transplantationsmedizinern entstanden ist. Dieses erfasst deutschlandweit die krankheitsbezogenen Daten von Kindern mit PTLD. Für die Jahre 1990 bis 2003 wurde die Erhebung retrospektiv durchgeführt, seit 2003 erfolgt eine kontinuierliche Aufnahme neuer Erkrankungsfälle und Ergänzung der Verlaufsdaten bereits registrierter Fälle. Mittlerweile überblickt das Register krankheitsbezogene Daten von mehr als 110 Patienten. Eine Übersicht über die Meldungen bis Ende 2008 findet sich in Abbildung 2. Ziel dieses Registers ist es u.a., Prognosefaktoren zum einen für die Entwicklung einer PTLD, zum anderen aber auch für die Behandlung der PTLD zu definieren. In einer ersten Analyse haben wir ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Befall des Knochenmarks oder des Gehirns als ungünstigen Prognosefaktor identifiziert.

Multizentrische Studie für Kinder mit CD20-positiver PTLD

In der Vergangenheit bestand für die Diagnostik und Therapie der PTLD keine einheitliche Vorgehensweise. Dies hat weitere Analysen über Risikofaktoren deutlich erschwert. Wir haben daher seit 2005 eine multizentrische, interdisziplinäre Studie für Kinder mit der häufigsten Art einer PTLD, der sog. CD20-positiven PTLD, aufgelegt, welche eine einheitliche Diagnostik und Therapie für diese Patienten vorsieht. Neben der einheitlichen Reduktion der immununterdrückenden Medikamente kommt eine Antikörpertherapie mit anti-CD20-Antikörpern zum Einsatz. Wenn Patienten nicht auf diese Behandlung ansprechen, werden sie einer relativ milden Chemotherapie zugeführt. Wir haben bisher 24 Patienten in diese Studie einschließen können und erwarten, bis Ende dieses Jahres die beabsichtigte Zahl von 30 Patienten zu erreichen.

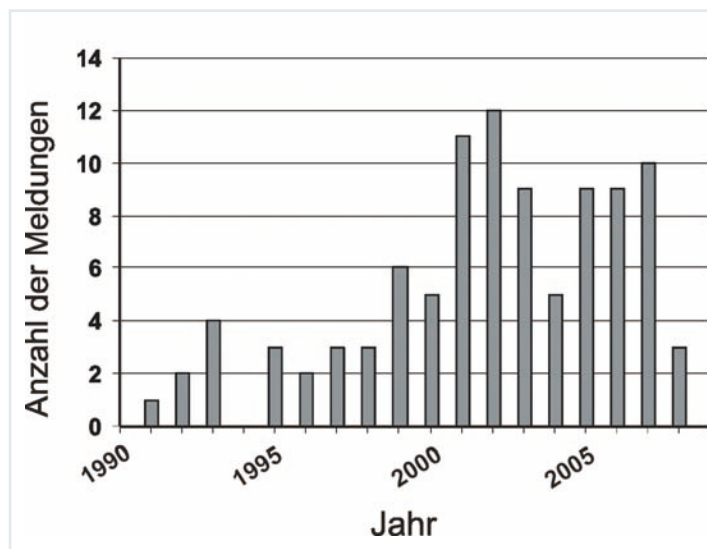


Abb. 2
Meldungen pädiatrischer PTLD-Patienten an das Ped-PTLD Register ab 1990.

Wissenstransfer und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Experten

Mit Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung wollen wir dafür sorgen, dass zum einen die begonnenen Arbeiten fortgesetzt werden können, andererseits die Ergebnisse auch der interessierten Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden können.

1. Die Daten im Ped-PTLD-Register werden mit Hilfe eines Dokumentars fortlaufend ergänzt und aktualisiert.
2. Wir bieten in Zusammenarbeit mit den Instituten für Pathologie, Zytopathologie und Virologie an der Medizinischen Hochschule Hannover eine für den Einsender kostenfreie zentrale zweite Begutachtung des Tumormaterials von PTLD-Patienten an („Referenzbegutachtung“). Diese ist umso wichtiger, als die Pathologie der PTLD sehr heterogen ist, aber eine einheitliche Bewertung spätere Aussagen über prognostische Faktoren erst möglich macht.
3. Die Ergebnisse unserer zentralen Bemühungen möchten wir den behandelnden Spezialisten zur Verfügung stellen. Daher bieten wir einen telefonischen Konsiliardienst, z.B. für Problemfälle, an, in denen Einzelfallerfahrungen des Registers weiterführend sein können. Desweiteren führen wir einmal jährlich ein Treffen der Ped-PTLD-Studiengruppe für alle Interessierten durch.
4. Wir möchten das Wissen über die PTLD auch einer breiten Öffentlichkeit zur Verfügung stellen. Daher konzipieren wir derzeit eine Website mit Informationen rund um die PTLD im Kindesalter, das Register und laufende Studien. Diese Website wird in Kürze unter der Adresse www.ptld.info aufrufbar sein. Wir erwarten, dass diese Maßnahmen mittelfristig zu einem besseren Verständnis der PTLD und einer optimierten Information und Behandlung der Patienten beitragen werden.

Dr. Britta Maecker-Kolhoff
Medizinische Hochschule Hannover
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Tel. 0511-532 6747 /-3220, Fax 0511-532 9120
Email: maecker.britta@mh-hannover.de