

Urs E. Nydegger, Ursula Konheiser<sup>1</sup>

# XIV. Kongress der European Society for Immunodeficiencies

6. bis 9. Oktober 2010 in Istanbul (Türkei) – ausgewählte Highlights

**An die 1500 Teilnehmer aus der ganzen Welt, darunter Wissenschaftler, Ärzte, Pflegekräfte und Mitglieder von Patientenorganisationen, haben am Kongress der Europäischen Gesellschaft für primäre Immundefizienz (ESID) teilgenommen. Der Kongress ist eine gemeinschaftliche Veranstaltung der Europäischen Gesellschaft für primäre Immundefizienz (ESID), der internationalen Patientenorganisation für primäre Immundefizienz (IPOPI) und der Internationalen Organisation der Pflegekräfte für primäre Immundefizienz (INGID).**

Es ist die weltweit grösste Veranstaltung im Bereich primäre Immundefizienz und findet alle zwei Jahre an wechselnden Orten in Europa statt.

Die Anzahl der Teilnehmenden der nach den jeweiligen Organisationen getrennten Sitzungen und Fortbildungen spiegeln das grosse Interesse an den vorgestellten Themen wider. Der vorliegende Bericht beschränkt sich auf die Teilnahme der Autoren am ESID-Kongress, dessen Sitzungen zeitlich erfreulicherweise so geplant waren, dass man nichts verpasste.

## Vorträge zu grösseren Forschungsprojekten

Der Tradition der ESID-Meetings folgend waren auch in Istanbul die Grundlagenforschung sowie die molekularbiologische Aufschlüsselung der verschiedenen Formen von Immundefizienz und deren Behandlung Kongressschwerpunkte.

Die Vorträge waren Themen gewidmet wie:

- TAC1 signaling;
- Th17 response, interferonopathies, new advances in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT);
- Laboratory approach to hyper IgM syndromes;
- New insights into hereditary angioedema, diagnosis of PID by flow cytometry;
- Calcium channel defects.

Transmembran-Aktivator-Calcium-Modulator-Interaktor (TAC1), einer der zu den Tumornekrosissfaktoren gehörenden Rezeptoren, die am Klassenwechsel der B-Zellen beteiligt sind, und die Th17-Zellphysiologie stehen

gegenwärtig im Fokus grösserer Forschungsprojekte. Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) findet für schwierige Fälle von Immundefizienz, z.B. der chronisch granulomatösen Krankheit, immer häufiger als therapeutische Option Anwendung.

## Grundlagenforschung

Die Grundlagenforschung ist darauf ausgerichtet, die Diagnostik und letztlich die Behandlung von Immundefizienzen zu verbessern. Je besser die B- und T-Lymphozyten-Funktionen charakterisiert sind, desto besser lässt sich die Immundefizienz definieren und eine spezifische Behandlung einleiten. Nach bisherigen Erkenntnissen sind schwere Formen der kombinierten Immundefizienz (SCID) häufig mit hypomorphen Mutationen des RAG (recombinant activating gene) verbunden, das am Klassenwechsel der B-Zellen von IgM zu IgG beteiligt ist. Es wurden Varianten dieser Mutationen identifiziert, die für das Ausbleiben dieses Klassenwechsels stehen. Um diese Erkenntnis allerdings im labormedizinischen Alltag anwenden zu können, bedarf es noch weiterer Erforschung der Zusammenhänge.

## Immundefizienz thematisiert

Greifbar nahe hingegen scheint die Anwendung von Perforin bzw. perforinähnlichen Substanzen in der Modulation von zytotoxischen Lymphozyten. Perforinähnliche Medikamente wurden von Pharmafirmen ebenso präsentiert wie weitere Erkenntnisse über die Struktur des Proteins. Eine Arbeitsgruppe um Kütükçüler, den diesjährigen Kongresspräsidenten, thematisierte die Beziehung der Immunde-



Grosser Andrang an der weltweit grössten Veranstaltung im Bereich primäre Immundefizienz. © mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Dr. Ursula Konheiser.

fizienz zu vereinzelt Funktionen des Innate Immunsystems. Die Forscher zeigten, dass IL-1b das erste nicht T-Zell-assoziierte Zytokin ist, das die CD40-Liganden dendritischer Zellen (DC) so aktiviert, dass der ganze DC-Zellpool auf eine höhere Aktivitätsstufe versetzt wird.

## Erbkrankheit führt zu schwersten Infektionszuständen

Spannend – und aus aktuellem Anlass ([www.zurich-innate2011.ch](http://www.zurich-innate2011.ch)) – war die Behandlung des Themas «Deficiencies of Innate Immunity» (Phagozyten und Komplementsystem). An erster Stelle standen die Unterfunktionen der Phagozyten, die unter anderem zur chronisch granulomatösen Krankheit (CGD) und Leukozyten-Adhäsions-Defizienz führen. Die CGD ist eine Erbkrankheit, die, bedingt durch das Ausbleiben der Phagozytose (prak-

<sup>1</sup> International Business Unit, Octapharma AG

tisch keine Bakterien-Abräumungs-Kapazität), zu schwersten Infektionszuständen führt. Ein ähnliches klinisches Bild findet man bei der Leukozyten-Adhäsions-Defizienz, die in einem Hauptvortrag von Amos Etzioni aus Haifa dargestellt wurde.

Der zweite Themenblock der Innate Immunity widmete sich dem Komplementsystem und seinen Unterfunktionen und dem hereditären Angioödem (C1-Inhibitor-Defizienz), über das Marco Cicardi aus Mailand referierte. Er gab eine gute Beschreibung der Angiotensin-Bradykinin-Achse, durch die die Nebenwirkungen der ACE-Hem-

Rolle der Toll-like-Rezeptoren (TLR) vorgestellt: TLR2 und TLR4 sind auf den Monozyten des peripheren Blutes reichlich vorhanden; in vermehrter Masse bei Patienten mit Harnwegsinfekten. Somit können die Toll-like-Rezeptoren eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Harnwegsinfekten spielen, indem sie zu einer schnellen Erkennung der Keime und einer beschleunigten Immunantwort beitragen.

#### Diagnose

Das Grundanliegen sämtlicher Diagnostiker der Immundefizienz ist und bleibt es, diese Diagnose möglichst frühzeitig und präzise zu stellen. Bei der primären Immundefizienz, aber auch bei Mangelzuständen des angeborenen Immunsystems (Innate Immunity), wie Komplementkomponentenmangel oder Phagozytosedefekten, ist das Leitsymptom der Infekt, der per se zuerst erfolgreich mit wirksamen Antibiotika behandelt wird, um dann

beim Rezidiv, mit gesenkten Händen festzustellen: «Wir wissen nicht, wo dies herrührt.» Dagegen kämpfen Patientenverbände an und Eltern betroffener Kinder gründen Stiftungen, um die Ärzteschaft wachzurütteln, mit dem Hinweis: «Denkt frühzeitig daran, bevor ihr Antibiotika verschreibt.» Solche Verbände wie die Jeffrey Modell Foundation oder auch die Deutsche Selbsthilfegruppe für Angeborene Immundefekte (DSAI), haben viel erreicht und weiten ihren Einflussbereich in weniger entwickelte Länder aus.

Die traditionellen Methoden zur Diagnose von Immundefizienz waren am ESID nicht hinreichend repräsentiert, gemäss dem Motto «Das weiss man ja schon». Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgM und IgA, IgG-Subklassenbestimmung oder auch CD4/CD8-Marker auf Lymphozyten.

#### Verlagerung der Schwerpunkte

Der Schwerpunkt in der Labordiagnos-

## Dagegen kämpfen Patientenverbände an und Eltern betroffener Kinder gründen Stiftungen, um die Ärzteschaft wachzurütteln

mer Antihypertensiva-Medikation besser verständlich werden. Des Weiteren wurden etliche Studien über die

## Annual Assembly of the Swiss Society of Clinical Chemistry & Tri-National Congress of Laboratory Medicine

### From Biomarker Discovery and Technology Development to Evidence-Based Laboratory Medicine

#### Scientific programme (extract)

- Inflammation, infectious diseases, sepsis and critical illness
- Epigenetics
- CSF-biomarkers of neurodegenerative and inflammatory diseases
- Emerging targets in thrombosis and haemostasis
- Academic role and future of laboratory medicine
- The cardio-renal syndrome

#### Congress President

Arnold von Eckardstein, Zurich, Switzerland



Information and registration: [www.congress-info.ch/sscc2011](http://www.congress-info.ch/sscc2011)



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie  
Société Suisse de Chimie Clinique  
Società Svizzera Chimica Clinica  
Swiss Society of Clinical Chemistry



Österreichische Gesellschaft  
für Laboratoriumsmedizin  
und Klinische Chemie

Main Partners



Update January 2011



Partners



tik, so hatte man nach dem Kongress den Eindruck, wird sich immer mehr auf molekularbiologische Techniken verlagern. Die akribische Suche nach jeder möglichen Genmutation könnte letztlich in Hunderten diagnostischer Ansätze resultieren; inwieweit dies zur Verbesserung der derzeitigen Situation beiträgt, ist abzuwarten. Am Beispiel des IPEX-Syndroms (Immunsregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) haben Breisgauer Forscher die Mutationen des FOXP3-Gens näher untersucht und in der Tat 5 Nukleosidmutationen auf Intron 8 des FOXP3-Gens gefunden. Ein daraufhin untersuchter Patient litt schon früh an Sepsis mit *Staphylococcus aureus* und wird, zum Zeitpunkt dieses Berichts, für eine Stammzelltransplantation vorgesehen. Auch Mutationen im Fcγ-Rezeptor-Komplex begünstigen die Entwicklung von Bakteriämien, wenn nicht sogar von Pneumonien mit *Streptococcus pneumoniae*, wie eine spanische Arbeit von den Kanareninseln unterstellt (P433).

Nicht weniger als 47 Koautoren zeichneten für eine Erforschung des STAT3-Gens (Signal transducer and activator of transcription factor 3). Mutationen dieses Gens können die Reduktion der Th17-Lymphozyten beim Hyper-IgE-Syndrom (HIES) erklären. Dieser Zusammenhang wurde gezeigt, indem die klinischen Daten mit Zellzählung der Th17-Lymphozyten, Sequenzierung von STAT3 bei Patienten mit Verdacht auf HIES und Serumspiegeln von IgG >1000 IU/ml kombiniert wurden.

### Behandlung

Die Immunglobulin- und Zytokin-Therapie war ein separates Kapitel des ESID-Kongresses 2010. Dass die meisten Immundefizienzpatienten mit Immunglobulinen substituiert werden, ist seit über 60 Jahren bekannt. Heute lauten die Fragen vielmehr: Welches Präparat? Und: Welche Verabreichungsart? Intravenös oder subkutan? Bei dieser Therapie ist der Leidensdruck des Patienten so gross, dass Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, und so wurde denn der Katalog der Nebenwirkungen einmal mehr aktualisiert. Neue Präparate erscheinen auf dem Markt und dürfen mit grosser Verwendung rechnen, vorausgesetzt,

sie übertragen keine Infektionserreger, enthalten keine vasoaktiven Polypeptide oder übermässig viele Aggregate.

### Nabelschnurblutstammzellen mit grossem Potential

Neben Knochenmarkstammzellen und jenen, die man aus peripherem Blut gewinnen kann, werden zunehmend Nabelschnurblutstammzellen wirksam zur Behandlung eingesetzt. Die dafür in Frage kommenden Patienten können in Europa in der Eurocord-Datenbank registriert werden. Eine Arbeit aus dem Kinderspital Zürich zur Substitution von CD31(+)- und CD31(-) CD45RA(+)-RO(-)CD4(+)-T-Zellen zeigt eindeutig, dass den Patienten eine Thymusreaktivierung eine verbesserte Nachsorge bringt, besonders wenn es darum geht, die naive CD4(+)-T-Zell-Population aufzurüsten. Überhaupt wurde den Stammzelltransplantationen in Istanbul viel Zeit gewidmet – es scheint, dass weitgefächerte HLA-Kompatibilität den Therapieerfolg dieser Behandlung substantiell verbessern hilft.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Urs E. Nydegger  
Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch  
Waldeggstrasse 37  
CH-3097 Liebefeld  
E-Mail: nyu@lmz-risch.ch

Bei uns sind Sie in besten Händen



Das Kantonsspital Graubünden erfüllt mit seinen acht Departementen auf vielen Spezialgebieten Zentrumsaufgaben für den ganzen Kanton Graubünden und ist zudem für die erweiterte Grundversorgung der Spitalregion Churer Rheintal verantwortlich.

Im ZLC Zentrallabor Chur führen wir die medizinisch-analytischen Untersuchungen für stationäre und ambulante Patienten der klinischen Departemente am Kantonsspital Graubünden durch.

Für das Zentrallabor suchen wir per 1. April 2011 oder nach Vereinbarung eine/n

## Leiter/in ZLC

### Spezialist/in für labormedizinische Analytik FAMH

#### Hauptaufgaben

- Gesamtleitung des Zentrallabors mit den Fachgebieten Klinische Chemie, Hämatologie, Mikrobiologie/Immunologie und Molekularbiologie
- Sicherung einer qualitativ hoch stehenden und wirtschaftlichen Labordienstleistung
- Setzen der Akzente für die Weiterentwicklung des Labors unter Berücksichtigung betriebswirtschaftlicher Aspekte
- Enge Zusammenarbeit mit dem Labormanager
- Leitung von interdisziplinären Laborgremien
- Aktive Mitwirkung bei Aus-, Fort- und Weiterbildung

#### Anforderungsprofil

- Sie verfügen über ein FAMH-Diplom (vorzugsweise pluridisziplinär) oder äquivalente Qualifikation
- Sie sind eine kommunikative, engagierte Persönlichkeit mit hoher Sozialkompetenz
- Sie legen Wert auf konstruktive Zusammenarbeit innerhalb des Labors und des Gesamtsitals
- Sie sind innovativ und dynamisch
- Sie verfügen über Erfahrung in der Führung

#### Unser Angebot

- Interessante und verantwortungsvolle Tätigkeit
- Interdisziplinäre und konstruktive Zusammenarbeit
- Zeitgemässe Anstellungsbedingungen

Für weitere Informationen steht Ihnen Dr. pharm. Susanne Guyer, Leiterin Departement Institute, gerne zur Verfügung (Telefon 081 256 65 20).

Wir freuen uns auf Ihre schriftliche Bewerbung mit Foto unter Angabe der Referenznummer 3/11 bis 20. Februar 2011 an: **Kantonsspital Graubünden**, Personaldienst, Loestrasse 170, 7000 Chur, [www.ksgr.ch](http://www.ksgr.ch)