



# IMMUNDEFIZIENZ

ERKENNEN  
VERSTEHEN  
BEHANDELN



„Auf die Abwehr  
kommt es an!“



**Prof. Dr. Stephan Ehl**  
Medizinischer Direktor



**Prof. Dr. Bodo Grimbacher**  
Wissenschaftlicher Direktor

## Vorwort

Das Immunsystem ist eines der faszinierendsten und zugleich komplexesten Systeme des menschlichen Körpers. Es ist uns angeboren und gleichzeitig fähig, sich ein Leben lang weiterzuentwickeln und mit immer neuen Herausforderungen durch Krankheitserreger fertig zu werden. Es ist wie mit den Abwehrspielern einer hervorragenden Fußballmannschaft: Das Talent ist angeboren, aber nur durch ständiges Taktik- und Strategietraining, die Fähigkeit zur blitzschnellen Reaktion auf unterschiedliche Gegner, und der Zusammenarbeit im Team kann die Abwehr erfolgreich verteidigen und entscheidend zum Mannschaftserfolg beitragen.

Wenn die Immunabwehr nicht fehlerfrei funktioniert, hat das schwerwiegende Folgen: Bei Immunschwächen wie AIDS oder bei angeborenen Immundefekten kann sich der Körper nur unzureichend gegen Krankheitserreger wehren. Fehlt es andererseits an der Kontrolle von Immunreaktionen, kann es zu Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise Diabetes oder Morbus Crohn kommen. Auch bei der Entstehung von Krebserkrankungen können Fehlfunktionen des Immunsystems beteiligt sein.

Immunerkrankungen können behandelt werden. Wir können heute mit vielen Medikamenten ganz gezielt in komplexe immunologische Vorgänge eingreifen, indem wir beispielsweise Antikörper ersetzen. Selbst für Kinder, die fast ganz ohne Immunsystem zur Welt kommen, gibt es eine heilende Therapie: die Stammzelltransplantation. Die in den nächsten Jahren zu erwartenden Fortschritte sind enorm. Innovative Behandlungsansätze bei Immunerkrankungen wie die Zell- und Gentherapie werden Modellcharakter für andere Bereiche der Medizin haben.

Mit der Einrichtung des Centrums für Chronische Immundefizienz (CCI) am Universitätsklinikum Freiburg, wollen wir auf einzigartige Weise medizinische und wissenschaftliche Kräfte bündeln, um das Immunsystem besser zu verstehen und davon ausgehend neue Behandlungsmöglichkeiten für Immunerkrankungen zu entwickeln. Einzigartig, weil das CCI Kompetenzen aus unterschiedlichen Fachbereichen in einem Referenzzentrum zusammenführt und Diagnose und Behandlung somit wesentlich schneller und effizienter erfolgen können. Als innovative Einrichtung wird das CCI seit 2008 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Unser Ziel ist es, Menschen, die an schwerwiegenden und teilweise lebensbedrohlichen Störungen des Immunsystems leiden, zu helfen. Um dieser Aufgabe in vollem Umfang gerecht werden zu können, brauchen wir Ihre Unterstützung.

Prof. Dr. Stephan Ehl  
Medizinischer Direktor

Prof. Dr. Bodo Grimbacher  
Wissenschaftlicher Direktor

# Immundefekte

## Was versteht man darunter?

*Immunschwäche, Immundefizienz oder Immundefekt sind unterschiedliche Bezeichnungen für die mangelnde Fähigkeit des Immunsystems eines Menschen, seine Abwehraufgaben zu erfüllen.*



**Primäre Immundefekte (PID)** sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems. Bei diesen Erkrankungen ist oft eine Veränderung in einem einzigen Gen die Ursache für schwerwiegende Fehlfunktionen des Immunsystems. Es gibt mehr als 300 verschiedene Varianten. Durch die Genmutation ist die Bildung oder die Funktion wesentlicher Bestandteile des Immunsystems gestört: B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, NK-Killerzellen, Makrophagen und andere Zellen des Immunsystems können davon betroffen sein. Oft kann das geschwächte Immunsystem keine Antikörper gegen Krankheitserreger bilden und diese nicht abwehren. Normalerweise harmlose Infekte werden dann zur Bedrohung. Immunschwache Menschen sind häufiger, länger und schwerer erkrankt als andere Menschen. Es kommt zu schweren, oft lebensbedrohlichen Lungenentzündungen, Darmentzündungen und Infektionskrankheiten anderer Organe. Auch eine Fehlsteuerung des Immunsystems mit Fieberschüben, Milz- und Lymphdrüenschwellungen, entzündlichen Darmerkrankungen, schweren Ekzemen oder verschiedenen Autoimmunerkrankungen kann Ausdruck eines Immundefektes sein. Die Lebensqualität von Patienten mit einer angeborenen Immunschwäche ist stark eingeschränkt und sie haben ein erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken.

Angeborene Immundefekte können schon unmittelbar nach der Geburt zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, zeigen sich aber nicht immer schon im Kindesalter. Manchmal entstehen die Symptome erst später im Leben. Auch bei Erwachsenen kann, wie beim variablen Immundefektsyndrom (CVID), ein angeborener Immundefekt Ursache für schwere, häufig wiederkehrende Infektionen sein. Sie werden oft durch Erreger verursacht, die für immungesunde Menschen harmlos sind.

Die unspezifischen Anzeichen und die Seltenheit der Erkrankungen erklären, warum primäre Immundefekte immer noch zu selten erkannt werden. Wir gehen davon aus, dass bei ungefähr **80% der Betroffenen der Immundefekt nicht diagnostiziert** ist. Patienten, Familien und Hausärzte sind oft ratlos, was die häufigen Infekte und Entzündungen verursachen könnte. Durch Antibiotika, Kortison-Präparate und andere Medikamente wird versucht, die immer wiederkehrenden Infektionen und Entzündungen zu behandeln. So vergehen häufig mehrere Jahre, bis der Immundefekt erkannt und zielgerichtet behandelt wird. Im Durchschnitt dauert es fünf Jahre, bis die Diagnose eines primären Immundefekts gestellt wird. Dabei kann eine schnelle Diagnose den Leidensweg der Betroffenen verkürzen und Leben retten. Durch die regelmäßige Gabe von Antikörperlösungen (Immunglobulinen), als Infusion in die Vene gegeben oder unter die Haut gespritzt, lässt sich die Immunabwehr vieler Patienten verbessern. Aber oft kommen die Patienten durch die späte Diagnose erst dann in die richtige Behandlung, wenn ihre Organe durch die häufigen Infektionen und Entzündungen schon geschädigt sind. Besonders dramatisch zeigt sich beim schweren kombinierten Immundefekt (SCID), wie wichtig eine schnelle Diagnose und der rasche Beginn der Behandlung sind. Dieser Immundefekt führt schon im Säuglingsalter zu schweren Infektionen und ohne eine Stammzelltransplantation im ersten Lebensjahr haben die Kinder praktisch keine Überlebenschancen.

Bei der **sekundären oder erworbenen Immundefizienz** hingegen wird das Immunsystem durch eine äußere Einwirkung geschädigt. Das können zum Beispiel eine Viruserkrankung (z.B. HIV Infektion) oder Medikamente (z.B. Chemotherapie bei Krebsbehandlung) sein. Auch nach einer Organtransplantation sind Patienten durch die Einnahmen von Medikamenten, die die Organabstoßung verhindern, immungeschwächt. Aber auch durch Mangelernährung kann eine Schwächung des Immunsystems verursacht werden. Die erworbene Immunschwäche kann viele Menschen betreffen.

# Tim

*Dass Tim überhaupt bis zur Transplantation durchgehalten hat, ist ein kleines Wunder. Sein Leben hing am seidenen Faden und es war unklar, ob Tim die ständigen Durchfälle und damit die innere Austrocknung seines Körpers überhaupt überlebt.*



Die behandelnden Ärzte konnten keine Ursache finden und Tim wurde zunehmend apathischer. Den Ärzten lief die Zeit davon und sie sahen kaum Überlebenschancen. Dann geschah das Wunder. Durch Zufall traf die Familie auf einen Arzt, der sie nach Freiburg ans CCI überwies. Hier wurde klar: die Krankheit, die der kleine Tim hat, heißt **IPEX-Syndrom** und gehört zu den Autoimmunerkrankungen, die vor allem Kleinkinder und Neugeborene betrifft. Den Kindern fehlt durch einen Gendefekt bedingt ein Eiweißstoff, den der Körper braucht um die für das Immunsystem wichtigen T-Zellen (Tymus-Zellen) zu produzieren. Werden diese Zellen nicht produziert, greift das Immunsystem den Körper an, statt ihn zu beschützen. Die Folge sind schwere Entzündungen im ganzen Körper, die unbehandelt zum Tod führen.

Die einzige Chance für Tim war eine Stammzelltransplantation und auch hier geschah wieder ein kleines Wunder – ein passender Spender wurde schnell gefunden und Tim konnte transplantiert werden. Tim ist heute acht Jahre alt, und die Transplantation liegt fünf Jahre zurück. Es geht ihm wieder gut, doch die emotionale Belastung durch ein immunkrankes Kind hat auch in der Familie deutliche Spuren hinterlassen. Seine große Schwester litt in den ersten Jahren sehr darunter, ihrem kranken Bruder nicht helfen zu können und miterleben zu müssen wie es ihm immer schlechter ging. Sie ist inzwischen in der Ausbildung zur Krankenschwester, da sie nicht nur zusehen, sondern kranke Menschen tatkräftig unterstützen möchte. Auch Tims Cousine hat ein Studium der Biomedizin begonnen. Die lange Unwissenheit um Tims Krankheit hat sie geprägt und



"Feuerwehrrmann -  
coole Sache!"

sie möchte in Zukunft dazu beitragen, Krankheiten wie Immundefekte schneller diagnostizieren und therapieren zu können.

Über seinen späteren Beruf macht Tim sich allerdings noch wenige Gedanken, er genießt die Zeit lieber mit seinen Freunden auf dem Fußballplatz. Und wenn er doch einmal kurz darüber nachdenkt, dann will er eigentlich lieber Feuerwehrmann werden.





# Das Centrum für Chronische Immundefizienz

Das CCI widmet sich sowohl der Diagnose sowie der Behandlung von Immundefekten als auch der Erforschung des Immunsystems. Die Zusammenführung dieser Bereiche in einem spezialisierten Behandlungszentrum für Immundefekte ist ein entscheidendes Qualitätsmerkmal des CCI: Durch die Integration von Experten verschiedener Fachrichtungen an einem Zentrum lassen sich so seltene und gleichzeitig vielschichtige Erkrankungen wie angeborene Immundefekte optimal behandeln. Das Kernstück des altersübergreifenden Behandlungskonzepts bilden eine Kinder- und eine Erwachsenenambulanz für Patienten mit Immundefizienz. Eine moderne Diagnostik-Einheit, die unmittelbar von den neuesten Forschungsergebnissen profitiert, ermöglicht eine schnelle und genaue Diagnose, ob ein Krankheitsbild durch einen Immundefekt erklärt werden kann. Betroffenen Patienten können am CCI alle etablierten Behandlungsmöglichkeiten für Immundefizienz, einschließlich der Stammzelltransplantation bei Kindern und Erwachsenen, angeboten werden.

Patienten mit Immundefizienz kommen die Erkenntnisse aus der Forschung am CCI, beispielsweise durch bessere Diagnosemöglichkeiten und neue Therapieansätze, unmittelbar zu gute. Die behandelten Patienten tragen wiederum durch Teilnahme an klinischen Studien und durch biologische Proben zur weiteren Erforschung von Immun-erkrankungen bei.

Das Wissen und die Erfahrung des CCI in der Behandlung von angeborenen Immundefekten, können auch die Diagnose und Behandlung anderer Erkrankungen mit Beteiligung des Immunsystems unterstützen. Die intensive klinische Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachrichtungen und der wissenschaftliche Austausch werden durch regelmäßige interdisziplinäre CCI-Konferenzen ge-

währleistet. Als eines von insgesamt acht integrierten Referenzzentren und einziges Referenzzentrum für Immundefekte in Deutschland, wird das CCI seit 2008 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Der Auftrag des CCI, Medizin und Forschung zum Wohle von Patienten mit Immunerkrankungen zu integrieren, zeigt sich auch in der Leitung, die sich Prof. Dr. Stephan Ehl als medizinischer Direktor und Prof. Dr. Bodo Grimbacher als wissenschaftlicher Direktor teilen. Neben ihnen gibt es am CCI sechs weitere Professuren oder vergleichbare Führungsstellen, die mit herausragenden Ärzten und Wissenschaftlern aus unterschiedlichen Disziplinen besetzt sind.

## Die Professuren am CCI



**Professur für Pädiatrische Immunologie**  
**Prof. Dr. Stephan Ehl** ist medizinischer Direktor und Sprecher des CCI. Er ist außerdem am CCI für Kinder mit Immundefizienz-Erkrankungen verantwortlich. Weiterhin übersieht er den Bereich Klinische Studien und zusammen mit Prof. Dr. Klaus Warnatz die Advanced Diagnostic Unit. Er leitet die Forschungsgruppe zum Thema Immundefizienz bei Kindern.



**Professur für Rheumatologie und Klinische Immunologie**  
**Prof. Dr. Reinhard Voll** ist für erwachsene Immundefizienz-Patienten am CCI und für Patienten mit rheumatologischen Krankheitsbildern verantwortlich. Er leitet die Forschungsgruppe Autoimmunität, die die Entstehung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, die oft bei primären Immundefekten auftreten, untersucht.



**Professur für Experimentelle Immundefizienz**  
**Prof. Dr. Bodo Grimbacher** ist Arzt und wissenschaftlicher Direktor des CCI und leitet die grundlagenwissenschaftliche Ausbildung im CCI. Seine Forschungsgruppe studiert die Auslöser von Immundefekten. Über die (mono)genetischen Ursachen der Defekte möchte er die Erkrankung der Patienten besser verstehen lernen, um daraufhin bessere, gezieltere und individualisierte Therapeutika zu entwickeln und anbieten zu können.



**Professur (APL) für Klinische Immunologie**  
**Prof. Dr. Klaus Warnatz** leitet die Ambulanz für erwachsene Immundefizienz-Patienten und zusammen mit Prof. Dr. Stephan Ehl die Advanced Diagnostics Unit. Er ist Leiter des Freiburger Jeffrey Model Foundation-Zentrums für Immundefekte. Seine Forschungsgruppe untersucht Ursachen und Folgen von Störungen des erworbenen Immunsystems des Menschen.



**Professur für Zell- und Gentherapie**  
**Prof. Dr. Toni Cathomen** leitet das Institut für Zell- und Gentherapie am Universitätsklinikum und die gleichnamige Forschungsgruppe am CCI. Der Professur ist die Juniorgruppe „Genome Engineering“, die Research Unit Gene Therapy sowie die Forschungsplattform iPSC/TALEN unterstellt. Schwerpunkt der Forschungstätigkeit ist die Entwicklung, Evaluierung und Herstellung von therapeutisch wirksamen T-Zell- und Stammzellpräparaten mittels Gentherapie. Mittelfristig sollen Gentherapeutika zur Behandlung von angeborenen Immundefekten sowie zur Therapie von HIV-Infektionen und Leukämien entstehen.



**Professur für Immunbiologie**  
**Prof. Dr. Wolfgang Schamel** ist Professor für Immunbiologie an der biologischen Fakultät der Universität Freiburg und leitet den Master-Studiengang Immunbiologie. Seine Arbeitsgruppe erforscht molekulare Mechanismen der T-Zell-Aktivierung. Durch Prof. Schamel ist die Fakultät für Biologie im Vorstand des CCI vertreten.



**Professur für Klinische Infektionsimmunologie**  
**Prof. Dr. Philipp Hennekes** Spezialgebiet ist die infektionsimmunologische Betreuung von Kindern am CCI. Er leitet die Forschungsgruppe zum Thema Infektion und Immunität und betreut das Walter-Hitzig-Programm für Nachwuchs-Wissenschaftler aus dem Bereich der Medizin.



**Juniorgruppe für Molekulare Immunologie**  
**Dr. Angelika Rambold** leitet die Arbeitsgruppe Molekulare Immunologie am CCI, die am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik (MPI) angesiedelt ist. Sie stellt die Verbindung zwischen MPI und CCI her.



"Wenn ich groß bin...  
dann möchte  
ich Ärztin  
werden."

## Marie

*Bereits mit acht Monaten wurde Marie das erste Mal operiert. In einer regionalen Klinik wurden ihr zwei entzündete Zysten am Hals entfernt, die Ursachen dafür waren lange unbekannt. Dass dies bereits erste Symptome eines Immundefektes waren, erfuhren die Eltern erst viel später.*



Knapp ein Jahr nach der ersten Operation stellten Ärzte eine vergrößerte Leber fest. Bei der genaueren Abklärung wurden allein sieben Abszesse in der Leber gefunden, einer in der Lunge, und auch das Zwerchfell war bereits durchtrennt. Maries Zustand war lebensbedrohlich, nur eine schnelle Operation konnte sie retten. Nach einem langen Klinikaufenthalt erfolgte dann die Überweisung nach Freiburg ans CCI. Durch die Expertise und fachübergreifende Zusammenarbeit der Mediziner am CCI konnte bereits nach kurzer Zeit eine Diagnose gestellt und die rettende Therapie begonnen werden. Marie leidet an **Irak4-Defizienz**, einem vererbaren Immundefekt. Bei dieser Krankheit wird das Immunsystem nach einer Infektion nicht richtig in Alarm versetzt, die Abwehrreaktion ist zu schwach und damit können schwere, lebensbedrohliche Infektionen entstehen.

Heute geht es Marie wieder gut, sie ist ein fröhliches und pffiffiges kleines Mädchen, das gerne tanzt und

malt, und nicht verstehen kann, warum sie auf ihre Einschulung noch ein paar Monate warten muss. Sie erhält dauerhaft Antibiotika und eine Immunglobulintherapie, mit der sie vor schweren Infektionen geschützt werden kann. Erhöhte Aufmerksamkeit bei fieberhaften Erkrankungen ist dennoch geboten und eine sofortige Behandlung ist notwendig. Seit die Grundkrankheit bekannt ist und klar ist, wie man damit umgeht, hat sich die Lebensqualität der gesamten Familie erheblich verbessert, die Zeiten, in denen Marie mit Mundschutz vor die Haustüre gehen musste um sich vor Ansteckung zu schützen, sind vorbei und Marie freut sich unbeschwert auf die Schule.



# Immundefekte erkennen

## Klinik

Menschen, Erwachsene wie Kinder, die an einem primären Immundefekt leiden, sind chronisch krank. Sie benötigen oft eine lebenslange Behandlung und Betreuung, um mit ihrer Krankheit leben und arbeiten zu können. Diagnose und Behandlung erfordern die Kompetenz eines Teams von Experten für die komplexen Krankheitsbilder.

Mit der CCI Ambulanz wurde eine auf Immundefekte spezialisierte Ambulanz eingerichtet. Das Ziel ist es, den Patienten eine optimale und ganzheitliche Versorgung zu bieten. Hierzu gehört ein konstantes Team aus Fachärzten, Assistenten, Krankenschwestern und Studienassistentinnen, die auf die Behandlung von Immundefekten spezialisiert sind.

Auch bei einem stationären Aufenthalt werden die Patienten auf immunologisch - infektiologischen Schwerpunkt-Stationen durch das CCI-Team betreut. Eine enge und gut strukturierte Zusammenarbeit mit dem stationären Team ermöglicht schnelle und reibungslose Abläufe. Das Erfolgskonzept des CCI zeigt sich anhand der Patientenzahlen in der Kinder- und Erwachsenenambulanz, die sich von 2009 bis 2015 jeweils verdoppelt haben.

Neben den spezialisierten Sprechstunden für Immundefekte beteiligt sich das CCI auch an der ambulanten und stationären Versorgung von Patienten mit sekundärer Immundefizienz, die durch Infektionen, Transplantation oder notwendiger immunsuppressive Behandlung verursacht sind.

## Erwachsenenambulanz

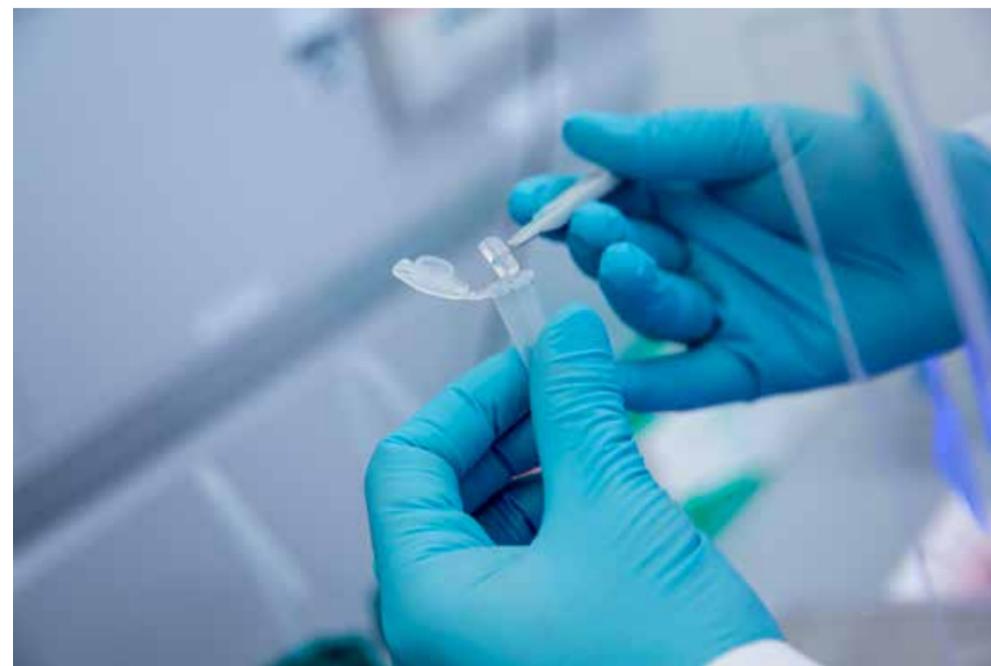
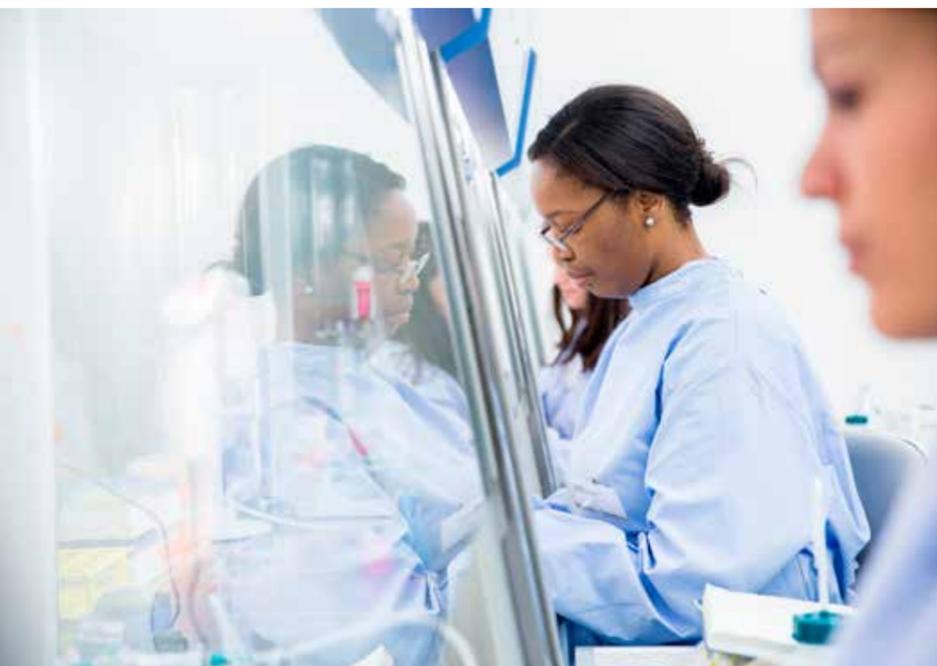
In Freiburg wurde lange vor Gründung des CCI die erste spezialisierte Immundefektambulanz in Deutschland eingerichtet. Heute ist die CCI-Ambulanz für Erwachsene die Ambulanz mit der größten Erfahrung im deutschsprachigen Raum und Anlaufstelle für Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet und darüber hinaus. Erwachsene Patienten mit Immunschwäche werden am CCI durch ein interdisziplinäres Team aus Immunologen und Infektiologen betreut. Eine Immundefektambulanz und eine infektiologische Ambulanz arbeiten Hand in Hand. Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten, oder mit ungewöhnlich verlaufenden Infektionserkrankungen finden hier die richtigen Ansprechpartner. Die unmittelbare Zusammenarbeit mit den Kinderärzten ist ein besonderes Merkmal der klinischen Arbeit und erleichtert nicht nur die Transition, sondern auch die Bewertung der hochkomplexen Krankengeschichten, die oft weit ins Kindesalter zurückreichen.

## Kinderambulanz

Die pädiatrische Immundefekt-Ambulanz des CCI ist räumlich und strukturell fest in das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg eingebettet. Kinder und Jugendliche, die zur Abklärung immer wiederkehrender Infekte oder unklarer Entzündungskrankheiten kommen, sowie Kinder mit unklaren Fieberschüben werden von Geburt an bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch das Team der CCI Kinderambulanz betreut. Neben dem Leiter, Prof. Dr. Stephan Ehl, kümmern sich zwei Fachärzte und eine spezialisierte Studienschwester um die Patienten: von der ersten Anfrage bis zur komplexen Therapie, etwa durch Knochenmarkstransplantation. Anfragen zur Diagnostik und Therapie von Kindern mit Immundefizienz kommen zunehmend aus der ganzen Welt.

Um Familien mit mehreren Betroffenen eine einheitliche Versorgung zu ermöglichen, wurde eine Familiensprechstunde eingerichtet. In dieser Sprechstunde sehen Kinderärzte und Erwachsenenmediziner gemeinsam die ganze Familie. Das erspart den Familien, von Arzt zu Arzt gehen zu müssen. Mit dieser Sprechstunde werden die Bedürfnisse aller Familienmitglieder erfasst.

Da Immundefekte alle Altersstufen betreffen können, wurde am CCI eine Struktur geschaffen, die es ermöglicht, Patienten langfristig mit hoher Kompetenz zu behandeln. Eine spezielle Transitionssprechstunde erleichtert Jugendlichen den Übergang von der Kinderambulanz zur Erwachsenenambulanz. Am CCI werden Jugendliche auf diesem für sie oft schwierigen Weg ins Erwachsenenalter begleitet. Ihnen wird geholfen, Verantwortung für die lebenslange Behandlung ihrer Erkrankung zu übernehmen. Das CCI unterstützt die jugendlichen Patienten hierbei mit speziell verfasstem Informationsmaterial und Patientenschulungen.



# Immundefekte verstehen

## Diagnostik

Eine exzellente immunologische und genetische Diagnostik, die sich ständig an neuen Erkenntnissen aus der Forschung orientiert und weiterentwickelt, ist das Fundament für den Anspruch des CCI, für jeden Patienten mit Immundefekt eine Diagnose stellen zu können. Die Möglichkeit, den die Erkrankung auslösenden Gendefekt lokalisieren zu können, bildet die Basis einer personalisierten Medizin, mit individueller Patientenberatung und spezifischen Therapieempfehlungen.

Die Diagnostikplattform des CCI mit vier Kernbereichen (Core Units) verbindet Forschung und Klinik. Neben der Routine Diagnostic Unit gibt es die Advanced Diagnostic Unit (ADU), die Immunopathology Unit und die Genetics and Genomics Unit.

Mit der **Advanced Diagnostics Unit (ADU)** möchte das CCI die Brücke von der experimentellen Wissenschaft zur validierten Diagnostik schlagen. Das Grundkonzept der ADU ist der ständige Transfer von neuen Methoden aus den Forschungsgruppen in die immunologische Diagnostik. So sollen die methodischen und pathophysiologischen Erkenntnisse der Wissenschaftler unmittelbar für die Entwicklung neuer Testmethoden genutzt werden. Darüber hinaus kann, das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, Patientenblut neben der Diagnostik auch zu klinischen Forschungsprojekten eingesetzt werden. Nicht selten kommen die Forschungsergebnisse so unmittelbar wieder den Patienten zugute. Diagnostik und Patienten-orientierte Forschung gehen hier Hand in

Hand. Durch diese enge Zusammenarbeit ist die Anzahl der Testverfahren für die Diagnose von Immunstörungen erheblich gestiegen. Einige dieser Tests werden in Deutschland und darüber hinaus nur am CCI angeboten. Wie wichtig das Diagnostik-Angebot des CCI ist zeigt sich an etwa 1600 eingesendeten Proben in 2015. Davon stammten rund 10% aus dem Ausland.

## Klinische Studien

Klinische Studien sind unverzichtbar, wenn es darum geht, Erkenntnisse aus der Forschung in neue Therapieansätze für Patienten umzusetzen. Epidemiologische Studien können wiederum entscheidende Hinweise für neue Forschungs- und Therapieansätze geben. Am CCI werden klinische Studien und epidemiologische Studien auf dem Gebiet der Immunschwäche durch die **Clinical Research Unit (CRU)** mit Experten in der Studienorganisation, der Versorgungsforschung, im IT-Bereich sowie der Statistik, durchgeführt.

Die CRU koordiniert sechs Beobachtungs- und Interventionsstudien, darunter beispielsweise die **Profound Combined Immunodeficiency (P-CID) Studie** zur Transplantationsindikation bei kombinierten Immundefekten bei Kindern, die **STILPAD-Studie** zur interstitiellen Lungenerkrankung bei primärem Antikörpermangel und die **AWIS-Studie**, eine epidemiologische Studie zum Thema Infektanfälligkeit in der Bevölkerung. Darüber hinaus

nimmt das CCI an einer Vielzahl von externen nationalen und internationalen Studien teil. Es werden auch Studien auf dem innovativen Gebiet der Gentherapie vorbereitet. Unterstützt wird die CRU dabei vom Studienzentrum am Universitätsklinikum Freiburg.

Patienten des CCI wird die Möglichkeit geboten, an für sie geeigneten Studien teilzunehmen. Durch die Studienteilnahme tragen die Patienten zur Forschung über Immundefizienz bei und erhalten Zugang zu neuen Therapieansätzen.

Eine auf Immundefektstudien spezialisierte CRU ermöglicht die Koordination einer großen Anzahl von Studienzentren aus dem In- und Ausland, was bei seltenen Erkrankungen, wie angeborener Immundefizienz, zu einer größeren Patientenzahl und einer erhöhten Aussagekraft der Studienerkenntnisse führt.

### Aktuelle Klinische Studien am CCI (2016):

- AL-PID
- APDS
- AWIS
- HLH
- NTM-KIDS
- P-CID
- REGAIN
- SAIL
- SINUS
- STILPAD

## Biobanken

Biobanken sichern die langfristige Lagerung und Zugänglichkeit biologischen Probenmaterials und der dazugehörigen Datensätze. Sie sind ein unverzichtbares Instrument der patientenorientierten klinischen Forschung. Die Anlage einer zentralen Biobank für die Lagerung von Zellen- und Serumproben von Immundefekt-Patienten wurde 2009 am CCI begonnen und seither erfolgreich vergrößert und professionalisiert. Mittels einer elektronischen Proben-Datenbank können die Proben einzelnen Immundefekten zugeordnet werden. Alle Proben werden, nach Einholung des Einverständnisses des Patienten oder Probanden, nach einheitlichen Standards anonymisiert und etikettiert. Der Aufbau dieser Biobank hilft bei der systematischen Erforschung der Immunschwächen. Der Schutz der Patientendaten wird dabei immer berücksichtigt.

## Forschung

Das CCI sieht die Erforschung von primären Immundefekten als einen wichtigen Schwerpunkt seiner Arbeit. Die Erforschung von Ursachen angeborener Immundefekte, die oft auf ein einziges fehlerhaftes Gen zurückgehen, bietet hervorragende Möglichkeiten, das komplexe Immunsystem und seine Schwächen besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse kommen nicht nur Patienten mit primärer Immundefizienz zugute, sondern helfen auch bei der Behandlung nicht erblicher Immunschwächen, wie beispielsweise der HIV-Erkrankung. Sie können darüber



## Nachwuchsförderung

hinaus bei der Suche nach neuen Therapien für Allergien und Immunerkrankungen, wie Lymphome, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes, Diabetes, Entzündliche Darmerkrankung oder Multiple Sklerose wertvoll sein.

Durch die Sequenzierung der gesamten genetischen Information des Patienten kann innerhalb von kurzer Zeit eine einzelne Genveränderung entdeckt werden. Auch auf diesem innovativen Gebiet arbeiten die Forscher des CCI, um die genetischen Ursachen von verschiedenen Arten von Immundefizienz bestimmen zu können. Für einige primäre Immundefekte bietet vielleicht in Zukunft die Gentherapie eine Chance auf Heilung. Zu diesem Ziel bereitet das CCI Patientenstudien vor, um Gentherapie zur sicheren klinischen Anwendung zu entwickeln.

Die Entwicklung von Gentherapie und neuer Diagnoseverfahren sind nur zwei Beispiele für die Vorteile, die eine Integration von Forschung und Behandlung, wie sie am CCI gelebt wird, für die Medizin bietet. Bei vielen Krankheiten spielt das Immunsystem eine Rolle. Viele Krankheiten könnten vielleicht in Zukunft besser behandelt werden, wenn Forscher und Ärzte die Regelmechanismen des Immunsystems kennen und lernen, seine Stärken zu unterstützen und seine Schwächen auszugleichen.

Wissenschaftliche Exzellenz kann langfristig nur durch die Förderung begabter Nachwuchswissenschaftler erreicht werden. Dem CCI ist es daher ein besonderes Anliegen, begabte junge Ärzte und Wissenschaftler zu fördern. Das CCI bietet einen strukturierten Ausbildungsplan für Studierende, Ärzte und Wissenschaftler an, die sich in den Bereichen Immundefizienz und Infektiologie spezialisieren möchten. Grundlagenforschung und klinische Forschung werden gleichermaßen gefördert. Ziel ist es, die Vereinbarkeit einer kombinierten klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung zu erhöhen, die Attraktivität einer wissenschaftlichen Karriere zu steigern und durch spezielles Mentoring frühe wissenschaftliche Unabhängigkeit zu ermöglichen.

Für die Ausbildung von jungen Wissenschaftlern arbeitet das CCI mit dem Max-Planck Institut für Immunbiologie, der Abteilung für Molekulare Immunologie an der Biologischen Fakultät und der Spemann Schule für Biologie und Medizin zusammen.



# Immundefekte behandeln

## Therapie

Bei vielen Formen der angeborenen Immundefizienz haben die Patienten zu wenige oder keine Antikörper. Eine **Therapie mit Immunglobulinen** kann die den Patienten fehlenden Antikörper ersetzen. Die Zuführung von Immunglobulinen kann monatlich als Infusion über die Vene oder einmal pro Woche subkutan über das Unterhautfettgewebe erfolgen. Für erwachsene Patienten gibt es auch die Möglichkeit, durch Hyaluronidase-unterstützte, subkutane Immunglobulin-Therapie eine größere Menge von Immunglobulinen unter die Haut zu applizieren, die dann als Depot für mehrere Wochen dient. Die subkutane Verabreichung bietet gegenüber der venösen Infusion den Vorteil, dass sie auch zu Hause angewendet werden kann und die Patienten dafür nicht in die Klinik kommen müssen. Ebenso wie körpereigene Antikörper können die als Medikament zugeführten Immunglobuline Erreger erkennen, für das Immunsystem kenntlich machen und Infektionen verhindern oder abschwächen.

Für einige Formen der angeborenen Immundefekte, bei denen der Einsatz von Immunglobulinen und anderen Therapien keine befriedigenden Ergebnisse bietet, gibt es die Möglichkeit einer heilenden Therapie durch eine **Stammzelltransplantation**. Hierbei wird das defekte Immunsystem durch das intakte Immunsystem eines passenden Spenders ersetzt. Sowohl für Kinder als auch für Erwachsene bietet das CCI die Stammzelltransplantation an. Mit der Stammzelltransplantation können vor allem im Kindesalter einige Immundefekte vollständig und dauerhaft geheilt werden. Für schwere Immundefekte im Säuglingsalter ist eine erfolgreiche Stammzelltransplantation die einzige Überlebenschance. Das Besondere am CCI ist die Tatsache, dass höchste Kompetenz in den Bereichen der klinischen und experimentellen Immunologie

und der Stammzelltransplantation zusammenkommen. Die Integration der klinischen Teams in diesen beiden Bereichen ist nahtlos: Die Immunologen begleiten die Transplantationen, die in den hämatologisch-onkologischen Abteilungen der Kinderklinik und der Inneren Medizin durchgeführt werden, in täglichen Visiten.

Die Transplantation von Patienten mit Immundefekten ist ein komplizierter Eingriff in das Immunsystem. Die unmittelbare Verfügbarkeit spezialisierter immunologischer Diagnostik, und die Zusammenarbeit von Immunologie, Infektiologie und Hämatologie in einer Einrichtung erlaubt es, in diesem Bereich eine optimale Versorgung anzubieten. Aktuell erhalten in Freiburg etwa zehn Kinder und zwei Erwachsene mit Immundefekt pro Jahr eine Stammzelltransplantation. Die Anfragen nehmen deutlich zu. Die Weiterentwicklung der Zell- und Gentherapie ist ein wichtiger Schritt, um Patienten mit Immundefekten auch in Zukunft modernste Therapien anzubieten.

Das Wissen und die Erfahrung des CCI mit der Behandlung von angeborenen Immundefekten, können auch die Diagnose und Behandlung anderer Erkrankungen mit Beteiligung des Immunsystems unterstützen. Der wissenschaftliche Austausch und die enge Kooperation unterschiedlicher Fachrichtungen werden durch die wöchentlichen CCI-Konferenzen und die regelmäßige Veranstaltung von Entzündungskonferenzen und translationalen Konferenzen gewährleistet. Diese Konferenzen ermöglichen Therapieentscheidungen, die vom Wissen und der Erfahrung aller Experten getragen werden und die Diskussion innovativer Therapieansätze auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

## Silke

*Passivität ist nichts für Silke Braun (44). Die Mutter einer 17-jährigen Tochter geht auf Menschen zu. Das gilt auch für Ärzte. Sie wartet nicht darauf bis ihr die Ärzte sagen, was sie tun kann, sondern sie fragt nach. Über E-Mail ist sie mit ihren Ärzten in regelmäßigem Kontakt: Ihrem Internisten Dr. Ralf Weinert in Bad Salzuflen und ihren Ärzten am CCI in Freiburg. Patientin, niedergelassene Ärzte und Klinikärzte bilden ein Team. Dieser engen Zusammenarbeit ist es zu verdanken, dass es Silke Braun heute wieder gut geht, trotz einer schweren Immunerkrankung.*



## Ein starkes Team

Mehr als 40 Jahre lang konnte sich kein Arzt erklären, was genau mit Silke Braun nicht stimmt. Sie litt an immer wiederkehrenden, schweren Durchfällen und häufigen, lange andauernden Infekten. Die 1,73 m große Frau war schließlich auf 45 kg abgemagert. Sie musste über eine Infusion ernährt werden, da sich ihr Körper weigerte, Nahrung bei sich zu behalten. Als Nierenprobleme und ein Magenkarzinom hinzukamen, war sie mit ihren Kräften beinahe am Ende. Dr. Oliver Pech, Internist in der HSK Wiesbaden, äußerte schließlich den Verdacht auf einen Immundefekt und überwies sie 2012 nach Freiburg ans CCI. Dort war sich Prof. Dr. Bodo Grimbacher aufgrund des Krankheitsbilds und ihrer Familiengeschichte schnell sicher, dass es sich tatsächlich um einen Immundefekt handeln muss und begann eine Therapie mit Kortison und immunsuppressiven Medikamenten. Parallel dazu wurden genetische Untersuchungen durchgeführt, um die Genmutation zu finden, die für ihre Erkrankung verantwortlich ist.

Im Sommer 2014 rief Prof. Dr. Bodo Grimbacher seine Patientin an. Erst kurz zuvor hatte seine Forschungsgruppe am CCI entdeckt, dass eine Mutation im **CTLA4-Gen** für mehrere Fälle von schwerer Immundysregulation in einer anderen großen Familie verantwortlich war. Das Krankheitsbild glich dem von Silke Braun. Ein genetischer Test brachte die Gewissheit, dass auch bei Silke Braun eine CTLA4-Mutation vorliegt. CTLA4 ist ein wichtiges Molekül einer Signalkette, die für die Abschaltung der Immunantwort nach erfolgreicher Abwehr von Krankheitserregern sorgt. Ohne dieses Molekül ist die Immunsteuerung schwer gestört und richtet sich gegen das körpereigene Gewebe.

Damit hatte der Immundefekt von Silke Braun nicht nur einen Namen, sondern es gab auch eine neue mögliche Therapie durch ein Medikament, das ursprünglich für die Behandlung von rheumatoider Arthritis entwickelt wurde. Dieses Medikament kann genau das CTLA4 Molekül ersetzen, welches im Immunsystem von Silke Braun defekt ist. In enger Absprache mit ihren behandelnden Ärzten zuhause, setzte Silke Braun andere immunsuppressive Medikamente ab und fing unter Anleitung von Prof. Dr. Bodo Grimbacher mit der neuen Therapie an. In der Hoffnung, dass sich durch diese neue, zielgerichtete Behandlung ihr Zustand bessern würde. Silke Braun und ihr Ärzteteam mussten warten. Die Wirkung solcher Medikamente setzt nicht unmittelbar ein und für die Behandlung von seltenen Immundefekten gab es kaum Erfahrung. Zeit, die sich qualvoll dehnte. Der Patientin ging es nicht gut. Wird das neue Medikament wirken? Wie lange kann es noch dauern? Wie lange darf es noch dauern?

Dann, nach beinahe zwölf Wochen, kam der Umschwung: Der Gesundheitszustand von Silke Braun verbesserte sich. Die Darmbeschwerden ließen nach und sie nahm an Gewicht zu. Mit dem neuen Medikament, das sie sich nur einmal in der Woche unter die Haut spritzen muss und einer begleitenden Therapie mit Immunglobulinen hat sie zum ersten Mal seit vielen Jahren ihre Krankheit im Griff. Im Januar konnte sie mit ihrer Familie in den Skiurlaub fahren. Zweimal im Jahr reist sie auf eigene Kosten die 600 km von Herford nach Freiburg zu Kontrolluntersuchungen im Uniklinikum. Beim nächsten Aufenthalt will Silke Braun ihrer Familie Freiburg und das Dreiländereck zeigen.



## PROimmun e.V.

Verein zur Förderung der Erforschung und Behandlung von Immunerkrankungen

PROimmun e.V. ist ein gemeinnütziger Förderverein. Er unterstützt die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit seltenen Immunerkrankungen und Menschen mit HIV im Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) des Universitätsklinikums Freiburg. Der Verein fördert außerdem die Erforschung des Immunsystems. PROimmun e.V. ist Ansprechpartner in allen Fragen rund ums Immunsystem und hilft, die Öffentlichkeit besser über Immundefekte aufzuklären.

Der Verein wurde im Dezember 2014 gegründet. Er setzt sich aus Betroffenen und ihren Familien, Ärzten und Mitarbeitern des CCI sowie engagierten Bürgern zusammen.

## Hilfe und Kontakt

Es könnte jeden von uns treffen

Immundefekte sind Krankheiten, die jeden von uns treffen können. Schenken Sie den Betroffenen Hoffnung und unterstützen Sie uns mit einer Mitgliedschaft oder einer Spende. Jeder Euro zählt!

### Bankverbindung

GLS Bank  
IBAN: DE98 4306 0967 7923 6883 00  
BIC: GENODEM1GLS

### PROimmun e.V. –

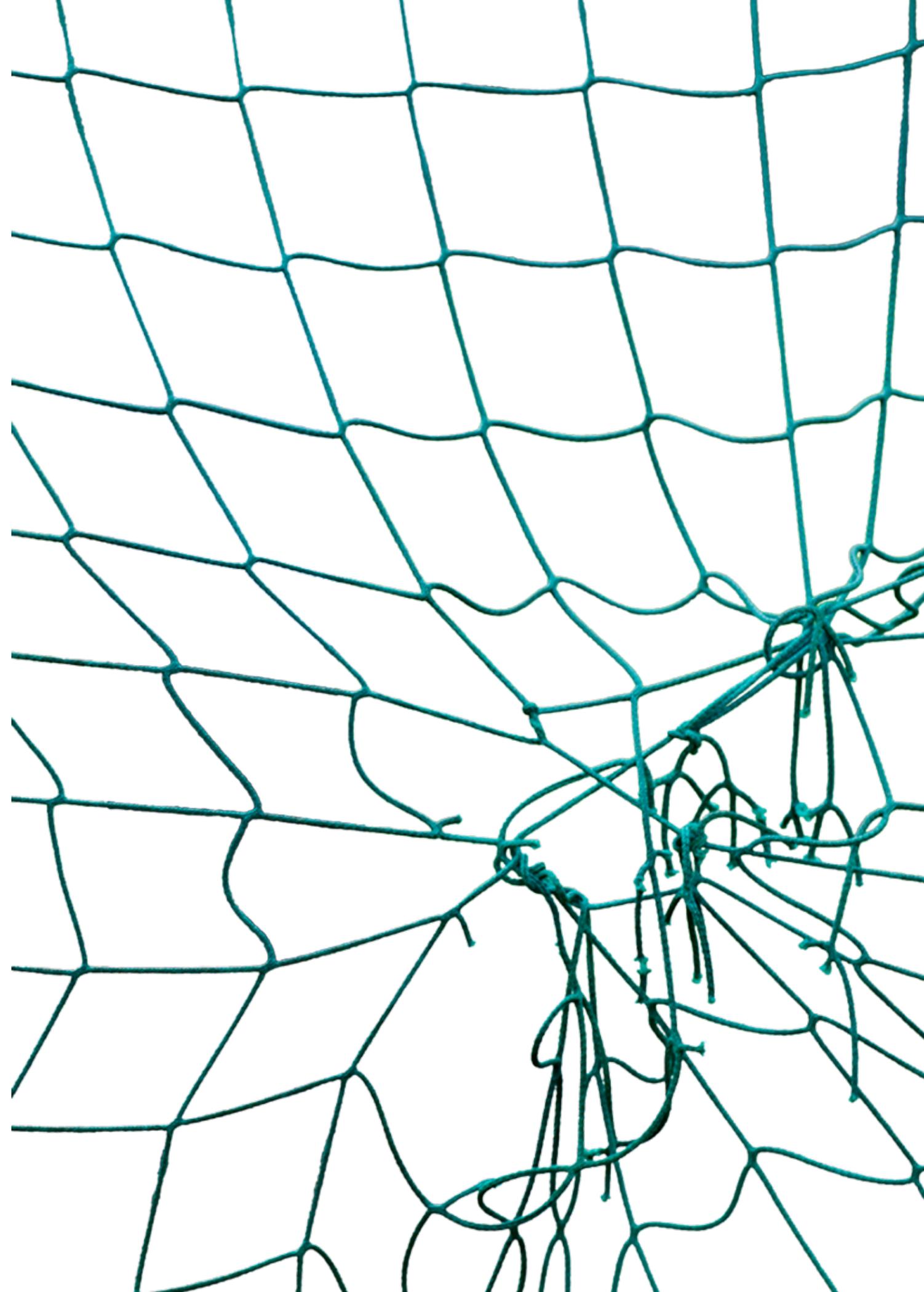
Verein zur Förderung der Erforschung und  
Behandlung von Immunerkrankungen  
Breisacher Str. 115  
79106 Freiburg

### Vorstand

Prof. Dr. Bodo Grimbacher  
Marion Klima  
Cornelius Struck

### Geschäftsführung

Julia Andris  
+49 (0)761 270-77695  
julia.andris@uniklinik-freiburg.de



## Impressum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG  
Centrum für Chronische  
Immundefizienz  
Breisacher Straße 115  
79106 Freiburg

+49 (0)761 270-77550  
cci-uni@uniklinik-freiburg.de  
www.uniklinik-freiburg.de/cci

**Verantwortlich:**  
Prof. Dr. Stephan Ehl  
Prof. Dr. Bodo Grimbacher

**Redaktion:**  
Julia Andris  
Christina Bechinie  
Henrike Ritterbusch  
Heike Schwende

**Fotos:**  
Britt Schilling  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG,  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
Adobe Stock

**Gestaltung:**  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG,  
Medienzentrum

**Stand bei Drucklegung:**  
07/2016