

Neue Organtransplantation in Zürich bringt massive Verbesserungen

Nach einer Transplantation sind Patienten zeitlebens auf Medikamente angewiesen, damit das Organ nicht abgestossen wird. Dank einem neuen Verfahren könnte sich dies ändern. In Zürich ist die erste Patientin Europas erfolgreich behandelt worden.

Theres Lüthi / 27.10.2018, 21.45 Uhr

Der sportlich gekleideten Frau merkt man äusserlich nichts an. Doch in ihrem Inneren tut sich Erstaunliches: Als erste Frau Europas trägt Anita Herzog (Name geändert) nicht nur eine fremde Niere, sondern auch fremdes Knochenmark in sich. Man spricht deshalb von einem «chimären» Immunsystem.

Wir sitzen in einem Zürcher Café, konzentriert und in sanftem Ton erzählt die 59-Jährige ihre Geschichte. Im Jahr 2008 war sie bei der Frauenärztin. Bei einer Routineuntersuchung entdeckte man Eiweiss im Urin. «Ich wurde an einen Nierenarzt überwiesen. Dort erfuhr ich, dass meine Nieren schon so weit zerstört waren, dass eine präzise Diagnose gar nicht mehr möglich war», erinnert sie sich. Acht Jahre später drohten ihre Nieren gänzlich zu versagen. Entweder müsse sie sofort zur Blutwäsche oder ein neues Organ erhalten.

«Mein Bruder hatte schon früh signalisiert, dass er bereit wäre, mir eine Niere zu spenden», erzählt sie. Als es konkret wurde, unterzog er sich medizinischen Untersuchungen. Dabei stellte sich heraus, dass Bruder und Schwester in den wichtigsten Oberflächen-Antigenen (HLA) übereinstimmen. «Doch dann sagte mein Bruder, es gebe da noch etwas zu besprechen.»

Er berichtete von einem Gespräch mit Ärzten des Universitätsspitals Zürich: Weil die Geschwister sich immunologisch ähnelten, würde sie sich für ein neues experimentelles Verfahren qualifizieren, das in Zürich erprobt werden sollte. Mit dieser Behandlung, so erfuhr sie, würde sie nach der Transplantation ganz ohne Immunsuppressiva leben können. «Als ich das hörte, dachte ich, er spinnt.»
Krebszellen werden übersehen

Es ist der grosse Traum der Transplantationsmedizin, Organe zu transplantieren, ohne dass die Empfänger danach ein Leben lang Immunsuppressiva nehmen müssen. Denn nicht nur ist es mühsam, für den Rest des Lebens mehrmals täglich und immer zur gleichen Zeit mehrere Tabletten zu schlucken. Die Medikamente haben auch beträchtliche Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Diabetes und chronische Infekte. Vor allem aber erkrankt fast jeder zweite Organempfänger im Laufe des Lebens an Krebs. Am häufigsten tritt Hautkrebs auf, aber auch Lymphom, Lungenkrebs oder Nierenkrebs kommen vor.

Jeder zweite Empfänger eines Fremdorgans erkrankt im Laufe des Lebens an Krebs.
Grund dafür sind die Immunsuppressiva.

Grund für die erhöhte Krebsrate ist die Immunsuppression. Ohne sie würden die Immunzellen des Empfängers das fremde Organ sofort abstossen, da sie auf dessen Oberfläche «fremde» Eiweisse erkennen. Wenn das Immunsystem mit Medikamenten gedämpft wird, lassen die Immunzellen das fremde Organ in Ruhe.

Ebenso friedlich verhalten sie sich aber auch gegenüber Krebszellen im Körper, die aufgrund bestimmter Oberflächenmarker erkannt und beseitigt werden. «Die vielen Krebserkrankungen unter den Organempfängern sind gewissermassen der Preis für den Fortschritt in der Transplantationsmedizin», sagt Thomas Fehr, Chefarzt der Inneren Medizin am Kantonsspital Graubünden in Chur und Konsiliararzt am Universitätsspital Zürich.

Seit Jahrzehnten versuchen Mediziner, einen Ausweg aus diesem Dilemma zu finden. Ihre Überlegung ist denkbar einfach. Würde man zusätzlich zum Organ vom gleichen Spender auch noch Knochenmark mittransplantieren, könnte der Organempfänger eine natürliche Toleranz gegenüber dem Spenderorgan aufbauen. Denn aus den Stammzellen im Knochenmark gehen unter anderem auch die Immunzellen hervor, die das transplantierte Organ als «eigen» erkennen. Eine Immunsuppression wäre damit überflüssig.

In den letzten 15 Jahren sind an drei Zentren in den USA etwa 80 Personen nach diesem neuen Verfahren behandelt worden. Thomas Fehr war Postdoc in Boston, als dort die ersten Patienten an der experimentellen Therapie teilnahmen. Nach seiner Rückkehr in die Schweiz, zunächst am Universitätsspital Zürich und dann in Chur, erarbeitete er zusammen mit Hämatologen, Radiotherapeuten, Chirurgen und Nephrologen ein Protokoll, das sich auch in der Schweiz umsetzen liesse.

Im November 2016 dann war man so weit. Die damals 57-jährige Frau Herzog wurde in Zürich als erste Patientin Europas behandelt. Die Operation verlief nach Plan, und ein Jahr später, im Oktober 2017, konnte sie das letzte Medikament absetzen. Seit über einem Jahr lebt Frau Herzog mit der Niere ihres Bruders, ohne Immunsuppression. «Ich führe wieder ein ganz normales Leben», sagt sie, «ich arbeite, fahre Velo, kann aufs Tram rennen und mich auch wieder viel besser konzentrieren.»

Umschulung des Immunsystems

Ziel des neuen Verfahrens ist es, das Immunsystem des Empfängers «umzuschulen», damit es das Spenderorgan als «eigen» erkennt. «Man will einen Zustand der Immuntoleranz entwickeln, in dem das transplantierte Organ nicht mehr abgestossen wird, aber alle anderen Immunreaktionen, etwa gegen Infektionserreger, erhalten bleiben», sagt Fehr.

Im Prinzip wird die immunologische Toleranz um jene Antigene erweitert, die sich auf dem fremden Organ befinden. Dazu muss man wissen, wo das Immunsystem lernt, zwischen fremd und eigen zu unterscheiden. «Diese Schulung erfolgt an zwei Orten», sagt Fehr, «im Knochenmark und im Thymus, dem Organ, das sich direkt hinter dem Brustbein befindet.»

Ähnlich wie bei einer Medikamenteninfusion werden dem Patienten nach der Organtransplantation die Blutstammzellen des Nierenspenders in die Armvenen verabreicht. Von dort wandern sie ins Knochenmark, wo sie neue Immunzellen bilden und sich mit den Immunzellen des Empfängers vermischen. Das «chimäre» Immunsystem ist demnach tolerant gegenüber dem eigenen Körper und dem Spender. Idealerweise wird so ein Zustand erreicht, in dem die Immunzellen von Spender und Empfänger friedlich koexistieren.

Im Thymus (gelb) lernen die Immunzellen, zwischen eigen und fremd zu unterscheiden.

(Bild: Getty Images)

Im Thymus (gelb) lernen die Immunzellen, zwischen eigen und fremd zu unterscheiden.

(Bild: Getty Images)

Aus den bisherigen US-Daten geht hervor, dass die Erfolgsrate derzeit bei 70 bis 80 Prozent liegt. «Bei etwa einem von vier Patienten klappt es nicht», sagt Fehr. Meist liege dies daran, dass sich im Körper des Empfängers der Chimärismus gar nicht erst einstelle. Die Betroffenen seien dann auf die gewöhnliche Immunsuppression angewiesen. Zum Organverlust komme es sehr selten.

Anwendung derzeit noch limitiert

So elegant das Verfahren in der Theorie auch ist; so schnell wird es die Transplantationsmedizin nicht umkrepeln. Dafür sind die Anwendungen derzeit noch zu limitiert. «Das Protokoll, das in der Schweiz angewendet wird, funktioniert nur bei HLA-identischen Lebendspendern, was relativ selten vorkommt», sagt Jean Villard, Professor am Universitätsspital Genf. «Dazu braucht es nämlich einen Bruder oder eine Schwester, die

erstens bereit sind zu spenden, und zweitens auch noch HLA-identisch sind, was nur für 25 Prozent zutrifft.»

Einen grösseren Spielraum hätte man, wenn man das Protokoll weiterentwickeln könnte, um auch halb-identische Spender zuzulassen - dazu gehören Eltern oder auch Kinder. «Damit könnte man die Zahl der potenziellen Spender vergrössern», sagt Villard.

Kommt hinzu, dass das Verfahren sowohl vom Spender als auch vom Empfänger einiges mehr abverlangt als eine gewöhnliche Organtransplantation. So muss der Spender zusätzlich zum Organ auch Knochenmark spenden, das mittels einer Knochenmarkpunktion gewonnen wird. Alternativ und weniger invasiv lassen sich die Blutstammzellen aus dem peripheren Blut gewinnen.

Aber auch für den Empfänger bedeutet das neue Verfahren in den ersten paar Wochen nach der Transplantation eine deutliche Mehrbelastung. Damit die Immunzellen des Spenders sich im neuen Körper ansiedeln können, muss das Knochenmark des Empfängers teilweise zerstört werden. Dies geschieht mit Medikamenten und durch Bestrahlung der Lymphknoten, die unmittelbar nach der Transplantation 10 Tage lang wiederholt wird.

Idealerweise wird so ein Zustand erreicht, in dem die Immunzellen von Spender und Empfänger friedlich koexistieren.

Diese Phase wird von den Patienten als belastend empfunden. Nicht alle Vertreter der Transplantationsmedizin sind denn auch überzeugt, dass sich dieser Mehraufwand lohnt, zumal Patienten nach einer Nierentransplantation heute mit einer relativ langen Erhaltung der Nierenfunktion rechnen können. «Die Resultate der Nierentransplantation sind heute so gut, dass es schwierig wird, sie zu toppen», sagt Professor Jürg Steiger, Chefarzt Transplantationsimmunologie und Nephrologie an der Universitätsspital Basel.

Gemäss Daten in Basel funktioniert 20 Jahre nach einer Nierentransplantation das Organ noch in etwa 50 Prozent der Fälle. «Kommt hinzu, dass Patienten mit einem HLA-vollidentischen Organ deutlich weniger Immunsuppression benötigen, und dies bei einem Transplantatüberleben von 90 Prozent nach 15 Jahren, was den Vorteil des neuen Verfahrens schmälert», sagt Steiger.

Gleichwohl dürfe man dank der neuen Methode mit einer längeren Überlebenszeit des Fremdorgans rechnen, sagt Jean Villard. Denn die Immunsuppression greife auch die Niere direkt an. «Für einen gesundheitlich angeschlagenen 65-Jährigen würde ich dieses Verfahren weniger in Betracht ziehen als für einen fitten 45-Jährigen, denn dieser wird in seinem Leben voraussichtlich mehr als eine Niere benötigen», sagt Villard.

Pilotstudie in Zürich
Einige Wochen Mehraufwand für ein Leben ohne Medikamente - diese Aussicht ist für Patienten verlockend genug. So war es auch für Frau Herzog: «Ein wenig Angst hatte ich vor dem Ehrgeiz der Ärzte», sagt sie. «Doch ich spürte, dass sie gemeinsam etwas erreichen wollten, und war bereit, das Risiko einzugehen. Im schlimmsten Fall hätte ich dann einfach die Medikamente doch nehmen müssen.»

Die Zahl der Forschungsgruppen, die an Transplantationen ohne Immunsuppression arbeiten, wächst derweilen von Jahr zu Jahr. Inzwischen bereiten sich Forscher in Schweden und in Israel darauf vor, das Verfahren zur Anwendung zu bringen.

«Wir sind noch weit davon entfernt, dass dies eine Option für jeden wird, der ein Organ benötigt», sagt Thomas Fehr. Neben Frau Herzog ist in Zürich im vergangenen Februar eine zweite Frau behandelt worden. In einer Pilotstudie sollen nun insgesamt 5 Personen

behandelt werden. Damit soll die Machbarkeit des Protokolls geprüft werden. «Danach schauen wir, wie wir das Verfahren weiterentwickeln könnten, um es auch auf Personen auszudehnen, bei denen die immunologische Übereinstimmung weniger gut ist.»