

„CVID“? – wenn Immunglobuline nicht ausreichen.

AUTOREN:
DR. CHRISTIAN KLEMMANN UND PROF. STEPHAN EHL,
CENTRUM FÜR CHRONISCHE IMMUNDEFIZIENZ (CCI) FREIBURG

Fallbeispiel 1: **Mehr als „nur“ CVID**

Das dritte Kind einer türkischen Familie litt im Kleinkindalter unter einer deutlich erhöhten Infektanfälligkeit der oberen Atemwege. Im 7. Lebensjahr wurde nach mehreren Lungenentzündungen ein Antikörpermangel diagnostiziert und die Diagnose einer CVID-Erkrankung gestellt. Daher wurde eine Antikörperersatztherapie (Immunglobulinsubstitution) eingeleitet. Hierunter besserte sich die Infektanfälligkeit der Atemwege deutlich und prompt. Im 11. und 14. Lebensjahr hatte der Junge wiederholt ausgeprägte Herpesläsionen im und um den Mund. Im 10. und 14. Lebensjahr kamen langandauernde Durchfallerkrankungen mit Nachweis von mehreren Viren hinzu. Im 15. Lebensjahr wird eine chronische Darmentzündung diagnostiziert. In der Lunge sind Aussackungen der Bronchien (Bronchiektasen) nachweisbar. Leber und Milz sind vergrößert. Obwohl jedes dieser einzelnen Symptome bei einem „normalen“ CVID auftreten kann, wurde trotz der Häufung und des schweren Verlaufes die Vorstellung in einer immunologischen Spezialambulanz versäumt. Im 20. Lebensjahr entwickelte der junge Mann Lymphdrüsenkrebs, der erfolgreich therapiert werden konnte. Bei den anschließend durchgeführten immunologischen Untersuchungen zeigte sich, dass die Störungen des Immunsystems viel tiefgreifender sind als bei einem Antikörpermangelsyndrom. Die Untersuchungen zeigten die typische Konstitution eines kombinierten Immundefektes (CID) mit einem gravierenden T-Zell Defekt. Ein ursächlicher Genfehler (RAG-Defekt) konnte diagnostiziert werden. Inzwischen war die Lebensqualität des Patienten sehr eingeschränkt. Nach ausführlicher Abwägung aller

Risiken mit dem Patienten und seinen Eltern erfolgte trotz der sehr fortgeschrittenen Organschäden der Entschluss zur Stammzelltransplantation. Leider verstarb der Patient im Laufe der Transplantation aufgrund einer Komplikation wegen der ausgeprägten Vorerkrankungen.

Fallbeispiel 2: **Anders als „klassischer“ CVID**

Ein bisher gesundes, 12-jähriges Mädchen litt nach Pfeiffer'schem Drüsenfieber durch eine Eppstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion an Lymphknotenschwellungen und einer Vergrößerung der Leber und der Milz. Zusätzlich trat eine Störung der Schilddrüsenfunktion auf, es wurde eine Autoimmunerkrankung diagnostiziert. Drei Jahre später kam es zu mehreren Episoden einer autoimmunvermittelten Blutarmut. Weiterhin wurden vergrößerte Lymphknoten und unklare Lungenherde festgestellt. In den folgenden zwei Jahren kam es zu drei Lungenentzündungen, in der Folge wurde aufgrund des Antikörpermangels 2008 eine CVID-Erkrankung diagnostiziert. Die Milz war nun massiv vergrößert. Die Untersuchungen der Lunge zeigten neben den Veränderungen durch die Infektionen (Bronchiektasen) auch autoimmune Veränderungen (siehe Abbildung 1). Zusätzlich zu der Antikörperersatztherapie wurde wegen der Autoimmunität eine starke immunsuppressive Therapie notwendig. Unter den wechselnden Medikamenten kam es immer wieder zu Krankheitsdurchbrüchen mit Autoimmunphänomenen wie Blutzellarmut (Zytopenien), Hauterscheinungen, Gelenk- und Darmentzündungen. Die regelmäßig durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass über die Jahre das initial völlig normale T-Zell System immer mehr Auf-

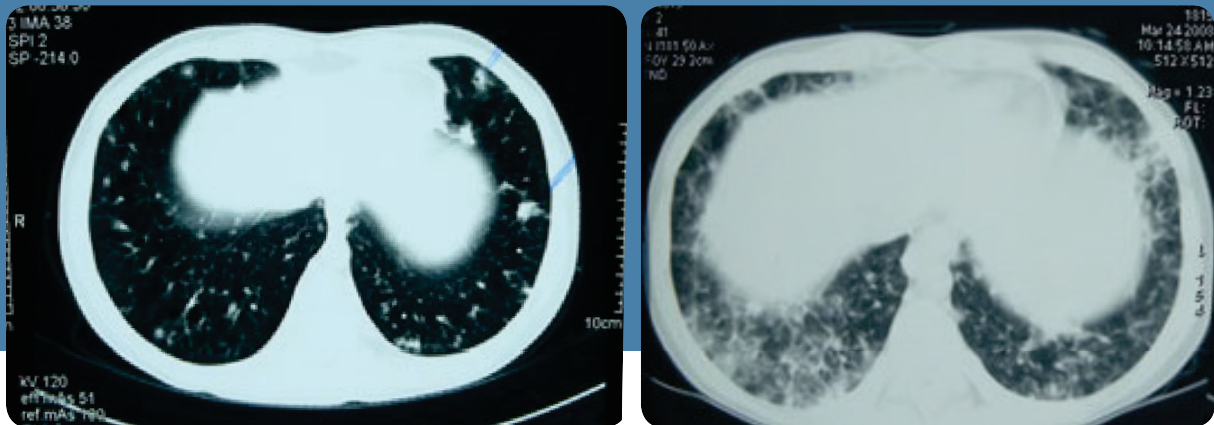


Abbildung 1: Computer Tomographie (CT) der Lunge

Die Linke Aufnahme zeigt milde Veränderungen der Lunge im 15. Lebensjahr. Die belüfteten Bereiche des Lungengewebes sind schwarz dargestellt, das Brustkorbskelett, Herz und Zwerchfellkuppel weiß. Die rechte Aufnahme wurde zwei Jahre später angefertigt und zeigt nun erhebliche, krankhafte Veränderungen (weißlich) auch innerhalb des (eigentlich ansonsten schwarzen) Lungengewebes.

fälligkeiten entwickelte, sodass die Diagnose CVID in die eines kombinierten Immundefektes geändert wurde. Zuletzt ist der klinische Verlauf der Patientin unter fortgesetzter Therapie mit Immunglobulinen und dem Immunsuppressivum Ciclosporin erfreulich stabil mit sehr guter Lebensqualität. 2013 konnte dann die genetische Ursache aufgedeckt und die Diagnose einer „CTLA-4-Defizienz“ gestellt werden. Die Therapieprinzipien für Antikörpermangelsyndrome sind für diese Erkrankung nicht ausreichend. Manchmal ist eine Transplantation sinnvoll. Momentan wird die Wirksamkeit eines spezifischen Medikamentes in klinischen Studien erforscht, erste Ergebnisse sind vielversprechend.

Die Diagnose „CVID“

Die genaue Diagnose eines Immundefektes ist eine Herausforderung, die wesentlich ist, um die richtigen Therapieentscheidungen treffen zu können. Häufigstes Symptom eines Immundefektes ist eine über das normale Maß hinausreichende Infektanfälligkeit, häufig der oberen und unteren Atemwege, meist ausgelöst durch Bakterien. Die Ärzte prüfen zunächst, ob im Blut ausreichend viele Antikörper (Synonym: Immunglobuline) sind und ob sie auch qualitativ gut sind und somit richtig funktionieren, d.h. ob sie gegen Krankheitserreger bzw. gegen die zuvor verabreichten Impfungen spezifisch sind. Ist dies nicht der Fall und sind einige weitere Kriterien erfüllt (so z.B. ein Alter über 4 Jahren und dass andere Ursachen wie z.B. ein Verlust von Antikörpern über die Niere ausgeschlossen sind) werden Antikörpermangelerkrankungen meist als „CVID“ (Common variable Immunodeficiency) klassifiziert. Durch eine Immunglobulin(Ig)-Ersatztherapie, entweder einmal pro Monat in eine Vene (intravenös, IVIG) oder (meist) einmal wöchentlich unter die Haut (subkutan, SCIG), können die Antikörperspiegel angehoben und die Infektanfälligkeit deutlich gebessert werden.

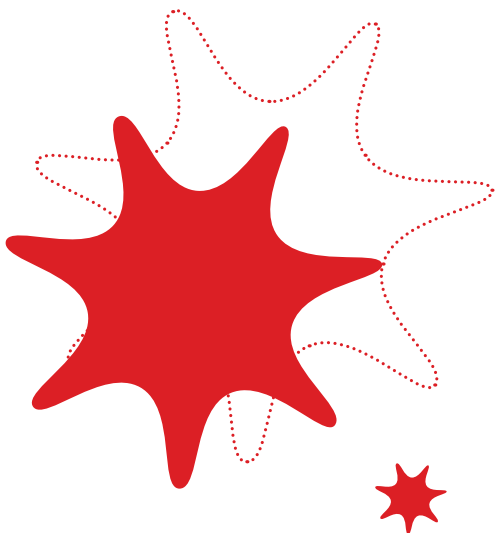
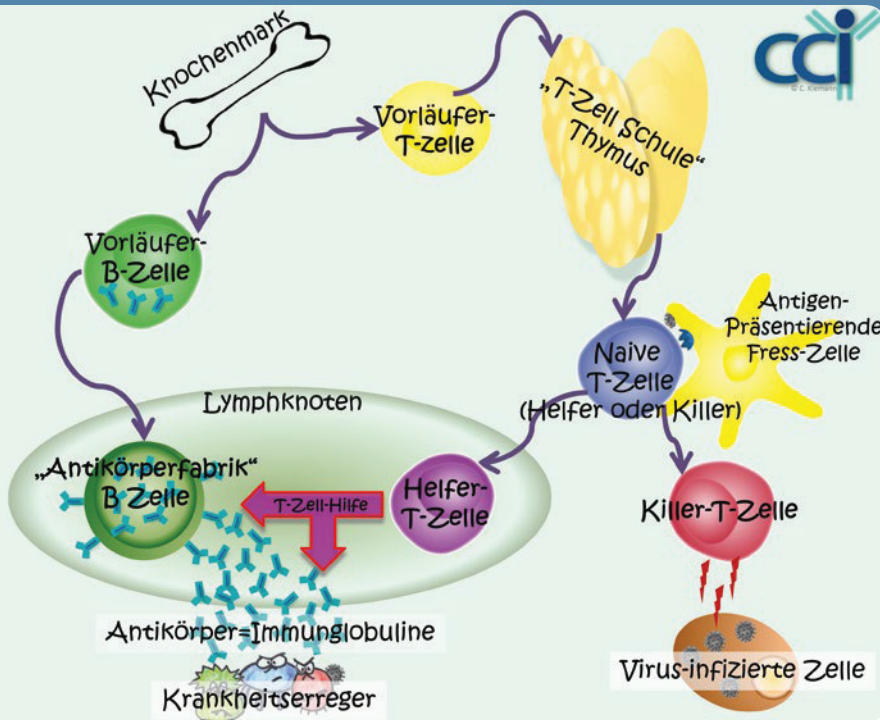


Abbildung 2: Antikörperproduktion durch B-Zellen mit Hilfe von T-Zellen



Immunzellen werden im Knochenmark gebildet. B-Zellen reifen zu „Antikörperfabriken“ heran und produzieren Immunglobuline. Hierfür benötigen sie Aktivierung und Hilfe von den T-Zellen (lila Pfeil), die aber selbst keine Antikörper produzieren. Antikörper binden an Bakterien und Viren und neutralisieren sie z.B. verlieren Viren die Fähigkeit in Zellen einzudringen und Fresszellen erkennen Erreger leichter, die mit Antikörpern markiert sind. Die T-Zellen kommen ebenfalls aus dem Knochenmark, erfahren aber eine spezielle Ausbildung und Selektion im Thymus. Anschließend werden die „jungen“, sog. naiven T-Zellen durch Fresszellen, die Ihnen Bruchstücke von aufgenommenen Krankheitserregern präsentieren, aktiviert. Dies löst eine Vermehrung der T-Zellen aus, die dann entweder B-Zellen bei der Antikörperproduktion helfen oder auf die Vernichtung von virusinfizierten Zellen spezialisiert sind.

Doch wo kommen Antikörper beim Gesunden eigentlich her?

Immunglobuline werden von speziellen Zellen des Immunsystems gebildet, den sogenannten B-Zellen. Diese Immunzellen reifen im Knochenmark heran und vermehren sich in Lymphknoten, wo sie auch ihrer Hauptaufgabe, der Bildung von Immunglobulinen, nachkommen (Abb. 2, linke Seite). Bei COVID-Erkrankung findet sich daher häufig eine Störung in der Reifung oder Funktionsweise von B-Zellen (Abb. 3, linke Seite).

Um erfolgreich Immunglobuline bilden zu können, sind reife B-Zellen auf Hilfe von T-Zellen angewiesen. T-Zellen sind eine wesentliche Säule des anpassungsfähigen, lernenden Immunsystems. T-Zellen haben ihren Namen auf Grund des Durchlaufens einer speziellen „Ausbildung“ im Thymus (daher das „T“) erhalten. Anschließend können sie viele verschiedene Funktionen ausüben, wie z. B. B-Zellen bei der Produktion von Antikörpern helfen (Abb. 2, lila Pfeil), oder aber auch als T-Killer-Zelle virusinfizierte Zellen abtöten (Abb. 2, rechte Seite).

Probleme beim COVID

Antikörper werden also von den B-Zellen gebildet, und bei COVID finden sich meist Störungen in der Reifung oder Funktionsweise von B-Zellen. B-Zellen erfahren durch T-Zellen eine wesentliche Hilfe bei der Produktion von

Antikörpern. Bei einigen COVID Erkrankungen ist diese T-Zell-Hilfe gestört und der Antikörpermangel durch einen Defekt der T-Zellen mitbedingt. Insgesamt sind COVID-Erkrankungen sehr gut behandelbar, gehen in der Regel (bis auf die notwendige Immunglobulinsubstitution) kaum mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher und haben insgesamt eine sehr gute Prognose. Die immunologische Forschung führt zu immer neuen Erkenntnissen bei diesen Erkrankungen, sodass in den nächsten Jahren weitere Durchbrüche in dem Gebiet dieser bereits heute sehr gut zu behandelnden Erkrankungen zu erwarten sind. Bei einem Teil der COVID-Erkrankungen ist das T-Zell System aber stärker gestört. Dann kommen zu der verminderten Antikörperbildung auch eventuell andere Probleme hinzu. So kann es zu schwerer verlaufenden oder auch chronischen Virusinfekten kommen.

Manchmal kommt es zu einer Vergrößerung von Lymphknoten oder der Milz (Lymphoproliferation). Zusätzlich kann die Fehlregulation der T-Zellen zu Autoimmunerkrankungen führen, z.B. der Haut, Schilddrüse und des Darmes, aber auch der Lunge, Leber und Niere. Autoimmunphänomene und Lymphoproliferation bezeichnet man als Immundysregulation. Tritt eine solche Immundysregulation auf, erfordert dies eine Therapie mit Medikamenten, die das Immunsystem hemmen. Diese sog. Immunsuppressiva sind nötig, obwohl das Immunsystem ohnehin geschwächt ist, um die Autoimmunität und Lymphoproliferation zu verbessern. Zu den Immunsup-

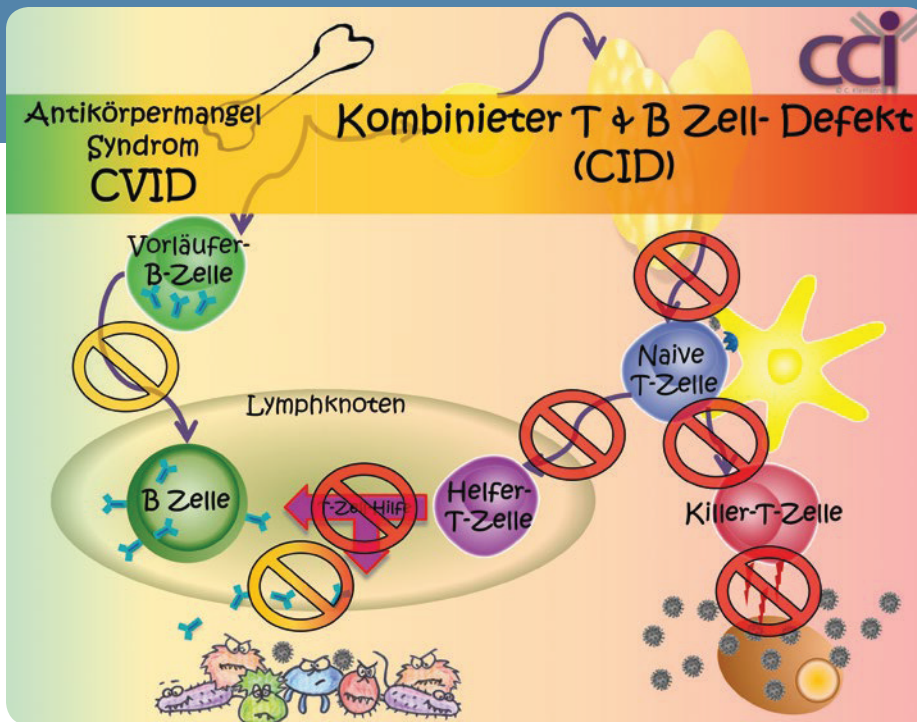


Abbildung 3: CVID vs. CID: Fließender Übergang und daher eine diagnostische Herausforderung.

Bei CVID-Erkrankung ist vorwiegend die B-Zell-Achse (linkes Spektrum) gestört, was zur verminderten Bildung von Antikörpern führt. CVID-Erkrankungen können auch eine T-Zell-Komponente haben, was zu Immundysregulation in Form von Autoimmunität und Lymphoproliferation führt. Die Übergänge zu CID-Erkrankungen sind fließend. Bei CID-Erkrankungen (rechtes Spektrum) sind sowohl die B-Zell-Achse als auch die T-Zell-Achse schwer gestört, was deutlich schwerere Symptome nach sich zieht. Hierzu zählen neben stärkerer Immundysregulation als bei CVID vor allem schwere oder chronische Virusinfektionen.

pressiva zählen beispielsweise Kortison oder Ciclosporin. Auch diese, etwas komplizierteren Verläufe bei CVID-Erkrankungen, lassen sich bereits heute sehr gut behandeln. In den meisten Fällen lässt sich also eine CVID-Erkrankung mit einer Kombination von Immunglobulinen, prophylaktischen Antibiotika, Cortison und anderen Immunsuppressiva gut behandeln. Es gibt jedoch eine momentan noch nicht gut definierte untere Schwelle, bei der das Immunsystem so schwach ist, dass diese Behandlungsmaßnahmen nicht mehr ausreichen.

Der Übergang vom CVID zum kombinierten Immundefekt

Wenn die Schwäche des T-Zell-Systems zu ausgeprägt ist, so ist die Klassifikation der Erkrankung als CVID nicht mehr angemessen. Bei diesen stärkeren Störungen des Immunsystems mit Defekten beider Abwehrsäulen, also sowohl den B- als auch den T-Zellen, spricht man daher von einem „kombinierten“ Immundefekt oder auch „CID“ (combined immunodeficiency) (Abb. 3, rechte Seite). CID sind viel seltener als CVID-Erkrankungen und gehen wegen der T-Zell-Schwäche häufig mit einer deutlich geschwächten Abwehr gegenüber Viren oder Pilzen einher, was zu sehr schwer verlaufenden oder chronischen Infektionen führen kann. Außerdem sind wegen des Wegfalls der regulierenden Funktionen der T-Zellen die Immundysregulation in Form von Autoimmunphänome-

ne und Lymphoproliferation viel stärker als bei CVID. Für CID gelten anderen Therapieprinzipien als bei CVID. Die exakte Diagnosestellung ist oft schwierig, da die Übergänge vom CVID zum CID fließend sind und sich das CID-Bild erst im Krankheitsverlauf entwickelt. Es ist daher sehr wichtig, die Diagnose CVID im Verlauf zu hinterfragen, insbesondere wenn die Erkrankung einen sehr komplizierten Verlauf zeigt. Eine ausgeprägte T-Zell-Schwäche kann sich auch erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln, daher sollte bei der Diagnose CVID in größeren Abständen immer wieder einmal auch die T-Zell-Immunität untersucht werden (siehe Fallbeispiel 2). Hierbei sollte neben der Gesamtzahl der T-Zellen auch der Anteil der „frischen“ sog. naiven T-Zellen untersucht werden. Zum anderen sollten bei Auffälligkeiten auch weiterführende Untersuchungen zur Funktion und Vermehrungsfähigkeit dieser Zellen durchgeführt werden. Nur so lassen sich schwerwiegende Immundefekte feststellen, die anfangs ‚lediglich‘ die Kriterien für eine CVID-Erkrankung erfüllen. Dies gilt vor allem bei einer CVID-Diagnose im Kindesalter. Wird bei fortgesetzten Komplikationen gar nicht auf das Vorliegen eines CID untersucht, droht die Gefahr, dass eine tiefgreifende Störung des Immunsystems in Form eines kombinierten Immundefektes (CID) nicht erkannt wird (Fallbeispiel 1). Die Betroffenen erhalten dann jahrelang unter Beibehaltung der Diagnose CVID eine unzureichende Therapie, da bei CID andere Therapieprinzipien gelten.

Welche Therapien stehen für diese schwereren CID-Erkrankungen zur Verfügung?

Doch auch für diese schwerwiegenderen Immundefekte gibt es Hoffnung. Eine der speziellen Therapieformen ist die Blutstammzelltransplantation, mit der kombinierte Immundefekte sehr gut heilbar sind. Hierbei wird das alte Immunsystem im Knochenmark zunächst durch Medikamente zerstört und anschließend ein gesundes Immunsystem von einem gesunden, möglichst sehr gut passenden Spender durch eine Bluttransfusion übertragen. Diese Art der Therapieform hat jedoch auch Risiken, sodass in jedem Einzelfall sehr sorgfältig abgewogen werden muss, ob Nutzen und Risiko der Transplantation diejenigen des vermuteten, natürlichen Verlaufs der Erkrankung ohne Transplantation überwiegen.

Grundsätzlich gilt jedoch, dass die Stammzelltransplantation größere Aussichten auf Erfolg hat, je früher diese Therapie durchgeführt wird und je weniger Komplikationen im Vorfeld aufgetreten sind, die bereits zu Schäden an den Organen geführt haben. Im Fallbeispiel 1 weisen wir auf einen Krankheitsverlauf hin, bei dem eine gründliche Untersuchung des T-Zell Systems und genetische Untersuchungen viel früher notwendig gewesen wären. Die Diagnose CID hätte schneller gestellt werden können und die Entscheidung zur Transplantation zu einem Zeitpunkt getroffen werden können, als es noch weniger Organschäden und damit bessere Aussichten für eine erfolgreiche Transplantation gab. Nicht für jeden Patienten mit CID ist die Transplantation die richtige Therapie. Dies hängt vom Ausmaß des Immundefekts, dem Erkrankungsverlauf, der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und, falls bekannt, von der genetischen Grunderkrankung ab. Wenn aber ein CID diagnostiziert ist, sollte die Frage nach einer Transplantation ernsthaft und immer wieder sorgfältig diskutiert werden.

Ausblick auf neue Therapiekonzepte

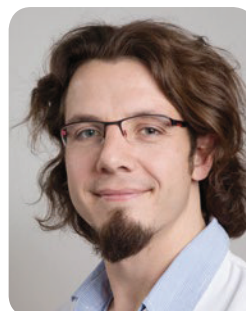
Die rasanten Fortschritte in der Genetik erlauben heute nicht nur die genaue Einordnung von CID-Erkrankungen, sondern ermöglichen auch zunehmend die Entwicklung

neuer Therapieansätze. Diese sind oft einzelnen, seltenen genetisch definierten Formen vorbehalten (individualisierte Medizin), stellen für diese Erkrankungen aber vielversprechende Alternativen dar.

Die Kenntnis der genauen Signalwege in der Immunzelle ermöglicht Medikamentenstudien. Im zweiten Fallbeispiel konnte eine Erkrankung diagnostiziert werden, für die momentan ein gezieltes Medikament in klinischen Studien getestet wird. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, doch liegen noch keine Informationen über den langfristigen Verlauf bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor. Nur durch sorgfältige Beobachtung in aufwändigen klinischen Studien an hierfür ausgerichteten Immundefektzentren kann der Schritt in die klinische Anwendung bei CID-Patienten vorgenommen werden.

Fazit

CVID Erkrankungen sind sehr gut therapierbar und haben eine gute Prognose. Jedoch sollte bei CVID Erkrankung – ganz besonders bei kompliziertem Verlauf – immer auch geprüft werden, ob die Erkrankung gegen einen kombinierten Immundefekt (CID) gut abgegrenzt ist. Wenn ein CID diagnostiziert wird, sollte die Therapieoption einer Stammzelltransplantation ernsthaft in die Überlegungen mit einbezogen werden. Außerdem sollten zusätzliche Anstrengungen unternommen werden, um eine genaue genetische Diagnose zu stellen. In den nächsten Jahren erwarten wir weitere Entwicklungen in der individualisierten Medizin und neue Medikamente, die helfen werden, Erkrankungsverlauf und Prognose von Patienten mit CVID und CID weiter zu verbessern.



Dr. med. Christian Klemann



Prof. Dr. med. Stephan Ehl