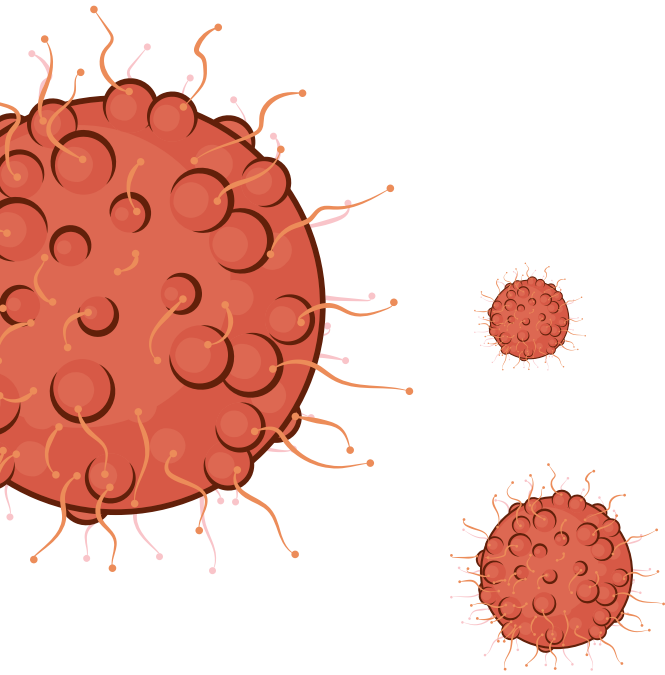


Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

STAND: 03-2023



AUTORIN:
DR. MED. KIRSTEN WITKE

Das Immunsystem spielt eine fundamentale Rolle in der Abwehr von Infekten (externe Gefahr), ist aber grundsätzlich auch in der Lage, Krebszellen (interne Gefahr) zu erkennen und unschädlich zu machen. Die Zellen des Immunsystems haben zu einem großen Teil ihren Ursprung im blutbildenden System, dem Knochenmark. Es verwundert daher nicht, dass Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie (der Lehre der Blut- und Tumorerkrankungen) auf gleich mehrere Weisen eine Rolle spielen. Zwei dieser Aspekte sollen in diesem Artikel etwas näher beleuchtet werden:

- * **Sekundäre Immundefekte aufgrund von Tumorerkrankungen bzw. Tumortherapien**
- * **hämatologische und onkologische Erkrankungen/Symptome als Zeichen für einen Primären Immundefekt**

Sekundäre Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

Sekundäre Immundefekte treten in Folge einer Grunderkrankung oder Therapie auf, sie sind also nicht angeborenen (genetisch bedingt).

Im Falle von Tumorerkrankungen führt häufig die Erkrankung selbst zu einer deutlichen Schwächung der Infektabwehr. Dies ist insbesondere für bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems wie die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) oder das multiple Myelom der Fall. Klinisch äußert sich Abwehrschwäche in gehäuften Infekten wie z. B. Lungenentzündungen oder einer Gürtelrose. Auch die Wirksamkeit von Impfungen kann durch die Erkrankung beeinträchtigt sein.

Die Auswirkungen der Tumortherapie auf das Immunsystem sind mannigfaltig. In Abhängigkeit des Wirkprinzips der Präparate werden unterschiedliche Teile des Immunsystems beeinträchtigt.

Klassische Chemotherapien wirken auf alle sich teilenden Zellen. In der Folge werden daher nicht nur die Krebszellen geschädigt, sondern auch viele gesunde Zellen wie z. B. blutbildende Zellen, Haarzellen oder Schleimhautzellen. Bezogen auf die Infektionsabwehr sind dabei insbesondere die weißen Blutkörperchen wichtig, wie z. B. neutrophile Granulozyten oder Lymphozyten. Aber auch Schleimhautzellen spielen eine Rolle, da diese wichtig sind als Barrierefunktion gegen Infektionserreger.

Das Ausmaß und die Dauer des Abfalls der gesunden Zellen kann bezüglich der jeweiligen Chemotherapie relativ genau vorhergesagt werden. Meist handelt es sich um Tage oder wenige Wochen nach der Chemotherapiegabe, in denen die Infektionsgefahr besonders hoch ist. Für diese Zeit erhalten Patienten meist Empfehlungen zu Verhaltensweisen (wie z. B. Meidung größerer Menschenansamm-

lungen, Masken tragen, umgehende Vorstellung bei Arzt/Ärztin im Falle von Fieber/Infektzeichen), manchmal auch Medikamente, die die Zeit des „Zelltals“ verkürzen wie z.B. Wachstumsfaktoren oder vorbeugende Antibiotika.

Neben der klassischen Chemotherapie spielen aber immer mehr sogenannte zielgerichtete Therapien eine große Rolle in der Tumortherapie. Dabei handelt es sich um Medikamente, die gezielt Eigenschaften der Tumorzellen angreifen. Ein Medikament, das als eines der ersten zielgerichteten Wirkstoffe bereits Ende der 90er Jahre zugelassen wurde, ist Rituximab.

Rituximab ist ein Antikörper, der eine bestimmte Oberflächeneigenschaft von B-Zellen angreift und letztlich zur Zerstörung dieser Zellen führt. Dieses Wirkprinzip war und ist ein sehr großer Fortschritt in der Behandlung von B-Zell-Tumoren (wie z.B. CLL, Non Hodgkin Lymphome). Es werden jedoch auch gesunde B-Zellen zerstört. Je nach Häufigkeit und Dosierung von Rituximab dauert es mehrere Monate, manchmal auch viele Jahre bis die gesunden B-Zellen sich wieder ganz erholen. B-Zellen sind in der Immunabwehr v. a. wichtig, da sie Immunglobuline (Antikörper) bilden. In den Monaten nach einer Rituximabtherapie ist daher auch die Wirksamkeit von Impfungen durch fehlende bzw. reduzierte Antikörperbildung deutlich reduziert.

Insbesondere bei wiederholten Rituximabgaben besteht das Risiko, dass Patienten einen klinisch relevanten Immunglobulinmangel und Infektionsneigung entwickeln und in einigen Fällen ein therapeutischer Ersatz von Immunglobulinen notwendig wird.

Neben Rituximab gibt es eine Vielzahl anderer zielgerichteter Therapien und jedes Jahr kommen viele neue Medikamente dazu. Bezüglich der Möglichkeiten der Tumortherapie ist dies natürlich ein großer Gewinn. Viele Tumorerkrankungen sind dadurch heilbar oder kontrollierbar geworden. Auch die subjektiven Nebenwirkungen der Therapie sind häufig deutlich geringer als bei der klassischen Chemotherapie. Die Auswirkungen auf das Immunsystem werden aber mit Zunahme der Therapiemöglichkeiten immer komplexer. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass häufig mehrere Medikamente/Wirkprinzipien miteinander kombiniert werden oder viele verschiedene Wirkstoffe nacheinander gegeben werden.

Infektionen gehören weiterhin zu den wichtigsten und schwerwiegendsten Folgen einer Tumorerkrankung bzw. Tumortherapie. Es ist angesichts der o. g. zunehmenden Komplexität daher wichtig, einige Grundprinzipien in der Einschätzung sekundärer Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie zu beachten:

- * Welche Auswirkungen auf das Immunsystem/die Infektabwehr sind durch die Therapien/Erkrankung zu erwarten?
- * Sind Prophylaxen sinnvoll, wie z. B. Impfungen, Medikamente?
- * Sollten bestimmte Laborwerte regelmäßig oder bei bestimmten Symptomen kontrolliert werden, wie z. B. Blutbild, Lymphozytenuntergruppen, Immunglobulinspiegel?
- * Welche Infektionen/Erreger sind in Folge der Therapie/Erkrankung besonders zu beachten?
- * Welche Warnsymptome können auftreten und sollten zu einer umgehenden ärztlichen Vorstellung führen?

Diese Fragen können Patient*innen mit ihren behandelnden Ärzt*innen besprechen, und davon ausgehend, einen individuellen Plan erstellen. Ziel ist es, Infektionen zu verhindern oder zumindest frühzeitig und gut behandeln zu können. Gerade bei komplexen Fragestellungen sind auch die Immundefektzentren gute Ansprechpartner für betroffene Patient*innen oder auch die behandelnden Ärzt*innen.

Primäre Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

Es gibt viele verschiedene Gruppen von primären, also angeborenen Immundefekten und mittlerweile sind mehr als 450 genetisch bedingte Immundefekte bekannt. Diese Erkrankungen sind von ihren klinischen Symptomen sehr unterschiedlich und viele angeborene Immundefekte zeigen sich erst im Erwachsenenalter. Während bei etwa 2/3 der Patient*innen eine auffällige Infektanfälligkeit zur Diagnose der Erkrankung führt, treten bei dem restlichen Drittel andere Symptome wie z. B. Autoimmunphänomene, Entzündungen ohne Erregernachweis, Lymphknotenvergrößerungen oder auch Tumorerkrankungen als erstes Zeichen der Krankheit auf.

Insbesondere in diesen Fällen denken betreuende Ärzt*innen häufig nicht frühzeitig an Immundefekterkrankungen und es kommt leider häufig zu verzögerten Diagnosestellungen.

Beispiel eines möglichen Symptoms einer Immundefekterkrankung in der hämatologischen Praxis ist die Immunthrombozytopenie (ITP). Dabei kommt es durch eine Autoimmunreaktion zur Zerstörung von Blutplättchen und in der Folge zu Blutungszeichen wie z. B. Einblutungen in der Haut, die die Patient*innen zur Hämatologin/Hämatologen führen. Die ITP kann heutzutage gut behandelt werden. Häufig tritt die ITP als eigenständige Erkrankung auf. Manchmal ist die ITP aber auch erstes Zeichen einer anderen Erkrankung, z. B. einer angeborenen Immundefekterkrankung wie das Common Variable Immunodeficiency Syndroms (CVID). Bei dieser Erkrankung sind die Immunglobulinspiegel im Blut vermindert und es kann eine Vielzahl von Symptomen wie Infektanfälligkeit, Lymphknotenvergrößerungen, chronische Durchfälle auftreten. Es ist wichtig für die betroffenen Patient*innen, die Diagnose des CVID möglichst frühzeitig zu stellen, um eine adäquate Diagnostik und Therapie einleiten zu können. Die ITP sollte daher als Warnsymptom wahrgenommen werden und es sollten Immunglobuline bestimmt werden, deren Mangel auf einen primären Immundefekt hinweist.

Auch andere Symptome oder Erkrankungen wie die autoimmunhämolytische Anämie („Blutarmut“ durch Zerstörung der roten Blutkörperchen), unklare Lymphknotenvergrößerungen oder auch Lymphomerkkrankungen können Zeichen für einen zugrundeliegenden Immundefekt sein und führen Patient*innen in die hämatologische Praxis.

Helfen kann es, die behandelnden Ärzt*innen darauf hinzuweisen, an einen primären Immundefekt zu denken, wenn Patient*innen möglichst die Gesamtheit ihrer Symptome berichten, z. B. dass neben den Blutungszeichen oder Lymphknotenvergrößerungen auch viele Atemwegsinfekte auftreten. Es besteht aber auch in der Ärzteschaft noch Fortbildungs- und Aufklärungsbedarf, dem sich die dsai intensiv widmet. Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt ist eine Vorstellung im Immundefektzentrum sinnvoll.

Fazit

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sowohl in Folge von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sekundäre Immundefekte auftreten können als auch hämatologische oder onkologische Erkrankungen/Symptome (erste) Zeichen für einen primären Immundefekt sein können. In beiden Fällen ist das „dran denken“ entscheidend für die weitere Versorgung der Patient*innen. Die dsai übernimmt dabei eine sehr wichtige Rolle in der Aufklärung sowohl von Patient*innen als auch Ärzt*innen. Immundefektzentren sind gute Anlaufstellen sowohl in der Betreuung von Patient*innen mit primären Immundefekten als auch in der Beurteilung (komplexer) sekundärer Immundefekte.

Literatur

1. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103896. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103896. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36528276.
2. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH; Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID; van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacin P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24582312.
3. Onkopedia Leitlinie sekundäre Immundefekte: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immundefekte-sekundaer/@@guideline/html/index.html>
4. S2k-Leitlinie Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID): <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/112-001>



Dr. med. Kirsten Wittke
 Fachärztin für Innere Medizin und
 Hämatologie/Onkologie,
 Immundefektambulanz für Erwachsene,
 Institut für Medizinische Immunologie,
 Charité-Campus Virchow Klinikum, Berlin

