



Immunschwäche

J. Steinmann, D. Kabelitz

Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Kiel

Infektionskrankheiten sind das Ergebnis einer Interaktion zwischen Mikroorganismus und Patient. Die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit hängt damit einerseits von der Art, der Anzahl und der Eintrittspforte der beteiligten Mikroorganismen, andererseits von der Fähigkeit des Patienten zur unspezifischen und spezifischen Infektabwehr ab.

Nicht nur bei Heilpraktikern ist Immunschwäche eine beliebte Diagnose. Die therapeutischen Möglichkeiten, von Akupunktur über Phytotherapeutika und Spurenelemente bis zu den Vitaminen (A bis E) sind schnell zur Hand und sowohl preiswert als auch beliebt. Im folgenden Artikel geht es dagegen nicht um Befindlichkeitsstörungen, sondern um signifikante Funktionsdefizite des Immunsystems, und es sollen

konkrete Hinweise zur Diagnostik und Behandlung dieser Patienten gegeben werden.

Das Leitsymptom der Immunschwäche ist die Infektanfälligkeit. Viele Infektionskrankheiten begründen schon deshalb nie den Verdacht einer Immunschwäche, weil nach einer ausreichenden Erstexposition die meisten Menschen erkranken.

Beispiel: Masern. Wer nicht durch Impfung, Vorerkrankung oder passiv (z.B. »Nestschutz«, d.h. mütterliche, plazentar übertragene Immunglobuline) geschützt ist, wird nach Exposition an Masern erkranken. Die Masernerkrankung eines Nichtimmunen weist also nicht auf eine Immunschwäche hin, sondern ist die normale Auseinandersetzung mit dem Virus.

Immunschwäche – Der konkrete Fall

Anamnese: Bei der damals 32-jährigen Patientin fiel erstmals vor 11 Jahren bei vermehrter **Infektanfälligkeit** eine **Hypogammaglobulinämie** auf. Es ergaben sich erniedrigte Werte für alle Immunglobulin-klassen: IgG 2,47 g/l, IgA 0,31 g/l, IgM 0,25 g/l. Nach Ausschluss einer malignen hämatologischen Erkrankung und anderer Ursachen für einen Antikörpermangel wurde die Diagnose einer **common variable immunodeficiency (CVID)** gestellt. Die Patientin erhielt in regelmäßigen, etwa monatlichen Abständen 20–30 g einer intravenös applizierbaren Immunglobulinpräparation (über 95% IgG). Über mehrere Jahre war der Krankheitsverlauf weitgehend komplikationslos. Die Patientin litt allerdings an **rezidivierenden Sinusitiden**, die als Folge des dauerhaften, durch die IgG-Substitution nicht kompensierten IgA-Mangels angesehen wurden.

Untersuchungen: Nach insgesamt 7-jähriger Krankheitsdauer wurde die Patientin erstmals in unserer Klinik vorgestellt. Sie klagte über zunehmenden Husten, Luftnot und Fieber bis 39° C. Über beiden Lungen waren grobblasige Rasselgeräusche auskultierbar. Radiologisch fanden sich in den basalen Abschnitten beider Lungen multiple herdförmige, unscharf begrenzte Verschattungen. Bei Verdacht auf eine **atypische Pneumonie** wurde eine intensive Erregersuche inklusive bronchoalveolärer Lavage durchgeführt. Ein Erregernachweis gelang jedoch nicht.

Therapie und Verlauf: Eine empirische antibiotische Behandlung mit Roxithromycin führte – unter fortlaufender Immunglobulinsubstitution – zur Entfieberung und zur Besserung des Auskultationsbefundes. Der radiologische Befund zeigte dagegen keine sichere Besserung.

Ca. ein halbes Jahr später verschlechterte sich der Zustand der Patientin erheblich. Bei der jetzt stationär durchgeführten Diagnostik waren eine hochgradige **hypochrome Anämie** sowie eine **Splenomegalie** mit bis in das kleine Becken reichender Milz die führenden Befunde. Wir entschlossen uns zur Splenektomie, die nach üblicher Vakzinierung komplikationslos durchgeführt werden konnte und für 8 Monate zu einer raschen Besserung der klinischen Situation führte. Eine ausgiebige histologische und immunhistologische Untersuchung der exstirpierten Milz ließ eine »atypische Immunreaktion« in Gestalt kleinknotiger lymphozytärer Infiltrate erkennen, ein malignes Lymphom war jedoch nicht nachweisbar.

Nach einem weiteren Jahr entwickelten sich schwere Diarrhöen. Eine ausgiebige endoskopische Untersuchung ergab zunächst die Diagnose einer **Gluten-sensitiven Enteropathie** (Sprue). Da die glutenfreie Diät nur eine geringe passagere Besserung erbrachte und eine allgemeine Lymphadenopathie auftrat, wurden erneut Gewebeproben aus dem Gastrointe-

stinaltrakt entnommen. Jetzt konnte die Diagnose eines **niedrig malignen B-Zell-Lymphoms des MALT** (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe) vom Marginalzonenphänotyp diagnostiziert werden, dem wir rückblickend neben der Enteropathie auch die Anämie, Splenomegalie sowie letztlich auch die pulmonalen Infiltrationen als Manifestationen des malignen Lymphoms bzw. seiner Vorstufen zuordneten. Bei Diagnose einer generalisierten Lymphadenopathie bei MALT-Lymphom erhielt die Patientin zunächst fünf Zyklen einer Chemotherapie mit Mitoxantron, Chlorambucil und Prednisolon. Es wurde eine für ca. 4 Monate stabile Teilremission erreicht. Bei erneutem Rezidiv erfolgten intensivierte Chemotherapien zunächst nach dem DEXA-BEAM-Protokoll und – nach Gewinnung autologer Blutstammzellen – mit hochdosiertem Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung sowie anschließender Stammzellsubstitution.

5 Monate nach der intensivierten Behandlung kam es erneut zu einem **Rezidiv des malignen Lymphoms**. In der Phase einer zunächst nur supportiven Therapie erlitt die Patientin eine **Salmonellensepsis**, an der sie 11 Jahre nach der Diagnose CVID starb.

Prof. Dr. J.O. Schröder
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Christian-Albrechts-Universität Kiel

Gegenbeispiel: Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Pneumocystis-carinii-Infektionen finden ständig statt und bleiben normalerweise symptomlos. Eine von diesem Keim ausgelöste Pneumonie ist immer dringend verdächtig auf eine Immunschwäche. In Europa und Nordamerika war die Pneumocystis-carinii-Pneumonie früher (ohne Prophylaxe) bei etwa der Hälfte aller HIV-Patienten die Erstmanifestation von AIDS.

Die meisten Infektionskrankheiten liegen zwischen diesen beiden Extremen. Damit erfordern sie ein kritisches Abwägen, ob die Erkrankung als Hinweis auf eine Immunschwäche gewertet werden kann oder nicht.

Definition: Immunschwäche ist eine angeborene oder erworbene relative Infektanfälligkeit. Relativ heißt hierbei, im Verhältnis zu einer sorgfältig gewählten Referenzgruppe. Bei 80-jährigen Kettenrauchern ist eine Pneumokokken-Pneumonie selbst nach wiederholtem Auftreten anders zu beurteilen (nämlich nicht als Hinweis auf eine Immunschwäche) als bei Kindern oder jungen Erwachsenen. Dagegen sind sechs bis acht (komplikationslose) Erkältungen im Jahr bei Kleinkindern normal. Neben dem Alter und der Immunisierungs-Anamnese gibt es zahlreiche weitere Parameter, die die Wahrscheinlichkeit von Infektionskrankheiten beeinflussen. Die immer wieder zitierte Ernährung wird sicher oft überschätzt, spielt aber zumindest beim Eiweißmangel (z.B. bei Anorexia nervosa) eine gut dokumentierte Rolle. Weit häufiger sind in den Industrieländern Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Emphysem für eine nicht immunologisch bedingte Infektanfälligkeit verantwortlich. Eine erhebliche Rolle spielen Vorerkrankungen der Atemwege, aber auch der ableitenden Harnwege. Die Schwangerschaft beeinflusst die Infektabwehr sowohl nichtimmunologisch als auch über das Immunsystem. Oft wird vernachlässigt, dass die arbeitsteilige Gesellschaft eine sehr unterschiedliche Exposition gegenüber weit verbreiteten Krankheitserregern zur Folge hat. Wir müssen erwarten, dass Lehrerinnen oder Supermarkt-Kassiererinnen wegen der hohen Expositionswahrscheinlichkeit häufiger erkältet sind als zum Beispiel Programmiererinnen.

Symptomatik

Der Krankheitserreger und die klinische Symptomatik weisen auf die Natur der Immunschwäche hin. Immunschwächen, die Antikörper, Komplement (vor allem C3) oder neutrophile Granulozyten betreffen, fallen durch rezurrenente bakterielle Infekte häufig zunächst der Atemwege auf. Für die Granulozytendefekte sind orale Ulzerationen und die Peridontitis charakteristisch. Die Patienten sind durch die mögliche Invasion der Bakterien in die Blutbahn und in das ZNS vital bedroht. Die wichtigsten Krankheitserreger bei Antikörpermangel sind Streptokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Staphylokokken und gram-negative Bakterien finden sich typischerweise bei Phagozytosedefekten der Granulozyten und die Neisserien sind für die Komplementdefekte charakteristisch. Angeborener Antikörpermangel manifestiert sich meistens nicht im ersten Lebenshalbjahr, weil der Säugling zunächst durch die plazentär übertragenen mütterlichen Antikörper geschützt ist. Erwachsene Patienten mit einem Antikörpermangel leiden typischerweise unter einer Konjunktivitis.

Eine weitere häufige und manchmal richtungweisende Infektion bei Antikörper-defizienten Patienten ist die durch Giar-

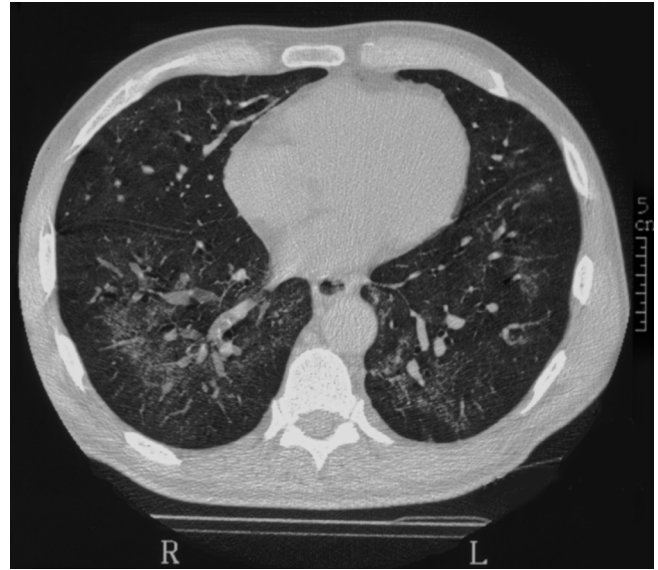


Abb. 1 Interstitielle Pneumonie: Pneumocystis-carinii-Infektion bei zellulärer Immunschwäche (zur Verfügung gestellt von Dr. G. Sötje, Städtisches Krankenhaus Kiel).

dia lamblia induzierte Diarrhoe. Antikörper-defiziente Patienten mit intakter zellulärer Immunantwort können einen Teil der viralen Infekte (z.B. Röteln, Windpocken) zunächst gut beherrschen, allerdings ist das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion erheblich erhöht. Außerdem funktioniert der Langzeitschutz ohne Antikörper bei den genannten Virusinfektionen nicht, so dass die Patienten wiederholt erkranken. Andere Viren wie Adenoviren, Echoviren oder Hepatitis-B-Virus sind ohne Antikörper nur schwer oder gar nicht vom Immunsystem zu kontrollieren.

Während die rezidivierende bakterielle Infektion das Leitsymptom für die humorale Immunschwäche ist, sind unkontrollierte Herpesvirus-Infektionen (Verursacher vor allem Herpes simplex, Varicella zoster, Epstein-Barr- und Cytomegalievirus) Indikatoren einer zellulären Immunschwäche. Weitere Hinweise sind die Candida-Infektion der Schleimhäute, systemische Pilzkrankungen und die schon erwähnte Pneumocystis-carinii-Pneumonie (**Abb. 1**). Der Nachweis von Candida im Stuhl, vielerorts mit religiösem Eifer betrieben, hat nur in den seltensten Fällen (Neutrozytopenie) klinische Relevanz. Ein diagnostischer Algorithmus ist in **Tab. 1** aufgezeichnet.

Weil die Reifung der B-Lymphozyten zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen T-Zell-abhängig erfolgt, führen Fehler in der T-Zell-Funktion immer auch zu Störungen der Antikörperbildung. Dies gilt auch dann, wenn eine Hypogammaglobulinämie nicht oder noch nicht nachzuweisen ist und erklärt, warum Patienten mit gestörter T-Lymphozyten-Funktion nach längerem Verlauf häufig Opfer bakterieller Infekte werden. Zur Untersuchung der Qualität der Antikörper des Patienten eignen sich der Nachweis von Blutgruppen-Isoagglutininen sowie auch Tetanus-, Diphtherie- und Virusantikörper (nach Impfung).

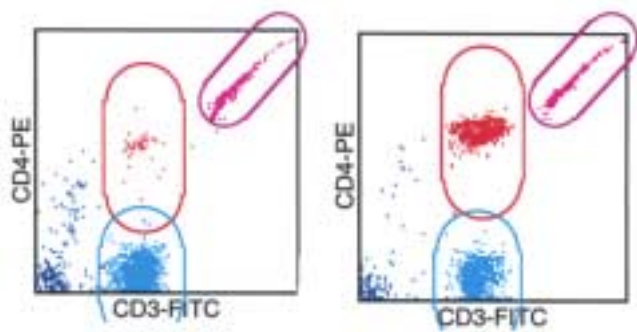


Abb.2 CD4+ T-Lymphozyten (rot Bildmitte) in der Durchflusszytometrie. Die Blutprobe links enthält nur 20 CD4+ T-Lymphozyten pro µl, der Patient hat einen schweren Immundefekt und benötigt eine antimikrobielle Prophylaxe. Rechts zum Vergleich ein Normalbefund. Die lila Partikel oben rechts in den Abbildungen sind Eichpartikel zur Bestimmung der absoluten Zellzahl. Direkt unter den CD4+ T-Lymphozyten stellen sich in blau die CD4- T-Lymphozyten dar.

kurzgefasst: Immunschwäche fällt durch Infektionen auf. Der Erreger weist dabei die Richtung auf die Diagnose hin. Invasive oder rezidivierende Infektionen mit bekapselten Bakterien sprechen für Defizite bei der Antikörperbildung, im Komplementsystem oder den Granulozyten, während sich Störungen der T-Lymphozyten durch Pilz- und Herpesvirus-Infektionen manifestieren.

Erworbene Immunschwäche

Milzverlust

Posttraumatisch, vor allem aber bei zahlreichen hämatologischen Erkrankungen ist oftmals eine Splenektomie indiziert. Damit verliert der Patient nicht nur einen erheblichen Teil seiner B-Lymphozyten, sondern auch seiner retikuloendothelialen Kapazität. Er wird dadurch anfällig für Protozoen, vor allem aber für bekapselte Bakterien, und muss nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO) (25) durch Impfungen gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ B (HIB) und Meningokokken geschützt werden. Ferner wird die jährliche Grippeimpfung dringend angeraten, weil die Grippe den Weg für die bakterielle Superinfektion der Atemwege ebnet.

Chronische Nierenerkrankungen

Eine erhöhte Belastung mit harnpflichtigen Substanzen schädigt die antigenpräsentierenden Zellen und führt zu einer verminderten Antigenpräsentation (16). Die äußert sich vor allem in einer verminderten Antikörperantwort. Daher kommt es bei diesen Patienten häufiger zu bakteriellen Infekten (Pneumokokken) und zu einer schlechteren Immunantwort auf Impfstoffe (Hepatitis B). Neben der Therapie der Primärerkrankung bzw. der Qualität der Dialyse zählen Impfungen zu den entscheidenden ärztlichen Maßnahmen (s.u.).

Virusinduzierte Immunschwäche

HIV ist die weitaus häufigste Ursache für Immunschwäche. Bei jedem Verdacht auf Immunschwäche, auch bei Kindern,

Tab.1 Diagnostik bei Immunschwäche.

Klinik, Anamnese, Familienanamnese			
↓			
Screening: Großes Blutbild, Serumproteinelektrophorese, IgM-, IgG- und IgA-Bestimmung			
↓			
Verdacht auf Defekt der			
B-Lymphozyten	T-Lymphozyten	Granulozyten	Komplementfaktoren
↓	↓	↓	↓
Isoagglutinin-Titer	T-Lymphozyten, (CD3,4,8) quantitativ	Granulozytenfärbung für Myeloperoxidase, Alkalische Phosphatase und Esterase	Serum C3, C4
IgG-Subklassen, IgE, IgD	DTH-Hauttest (ab 3. Lebensjahr)	Komplementaktivität	Komplementaktivität
Impftiter	Lymphozytenproliferation		
B-Lymphozyten, (CD19) quantitativ	Zytokinproduktion	NBT-Test (=Formazan-Test)	C3-Inhibitor
B-Lymphozyten-Aktivierungsmarker (CD80)	Zytotoxizität	Migration	
	HLA-Expression	Phagozytose	
	T-Lymphozyten-Aktivierungsmarker (CD25, HLA-DR)	Oxidation	
	Proteinedefekte		
↓			
Nachgewiesene Immundefekte sollten auch genetisch abgeklärt werden. Der Gendefekt kann mittels molekularbiologischer Methoden auf DNA-Ebene nachgewiesen werden, manchmal ist es erforderlich die Genexpression auf mRNA-Ebene oder durch Proteinnachweis zu überprüfen.			

ist eine HIV-Infektion auszuschließen. Das Thema AIDS ist komplex und von überragender Bedeutung: Es sprengt den Rahmen dieses Aufsatzes, so dass wir uns mit zwei Literaturhinweisen auf aktuelle deutschsprachige Übersichten begnügen müssen (4, 14).

Die Viren und das Immunsystem haben sich in einem über Millionen von Jahren andauernden Konflikt gemeinsam entwickelt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Viren zahlreiche Strategien ausgebildet haben, um dem Immunsystem zu entkommen bzw. um es zu unterdrücken. Dass HIV durch die Depletion der CD4+-Lymphozyten zu AIDS führt (**Abb.2**), lernt man heute in der Schule, aber auch viele andere Viren verfügen über immunsuppressive Mechanismen. 1908 beschrieb von Pirquet erstmals, dass die Tuberkulin-Reaktion bei zuvor Tuberkulin-Test-positiven Kindern während oder nach Marnern negativ ausfallen kann (23). Diese Beobachtung des immunsuppressiven Effektes einer Virusinfektion ist seit Jahr-

zehnten das wichtigste Argument für die Einhaltung von in der Regel vierwöchigen Abständen zwischen Lebendimpfungen. Karp et al. berichteten 1996 über die Aufklärung des immunsuppressiven Mechanismus des Masernvirus (11). Das Virus bindet an das Zelloberflächenmolekül CD46 und supprimiert damit die Produktion von Interleukin 12 in antigenpräsentierenden Zellen. Interleukin 12 ist ein wichtiges Zytokin für das Wachstum und die Differenzierung von diversen Lymphozytenpopulationen und damit für die Ausbildung einer Immunantwort. Diese neue Erkenntnis erklärt, warum von Pirquet vor 90 Jahren die negative Tuberkulinreaktion bei an Masern erkrankten Kindern fand. Es wird auch besser verständlich, warum Infektionen mit dem gleichen Virus in den Tropen vielfach häufiger zum Tode führen als bei uns: Kinder unter schlechten hygienischen Bedingungen, die sich beispielsweise mit Malaria und Tuberkulose auseinandersetzen müssen, können sich keine Schwächung des Immunsystems leisten. Die WHO rechnet mit einer Million Maserntoten pro Jahr (27), die meisten Kinder sterben aufgrund der virusinduzierten Immunsuppression an Sekundärinfektionen.

Leider bindet nicht nur das von Karp et al. verwendete Wildvirus an CD46 und wirkt damit immunsuppressiv; auch die zur Verfügung stehenden Impfviren supprimieren das Immunsystem für einige Wochen (6, 9, 10).

Immunschwäche als Folge maligner Erkrankungen

Jeder Arzt hat beim Anblick einer Gürtelrose, also der Reaktivierung von Varizella zoster Virus, den Malignomverdacht im Hinterkopf. Tatsächlich ist die Malignomwahrscheinlichkeit bei diesen Patienten nur geringfügig größer als bei der Referenzgruppe (19). Dennoch ist die Immunsuppression durch Malignome gut dokumentiert. Man unterscheidet zwei Phasen der tumorinduzierten Immunsuppression (13). Schon recht früh in der Tumorentwicklung entwickelt sich eine Toleranz für die tumoreigenen Antigene. In dieser Phase ist die Immunantwort auf alle anderen Stimuli unauffällig, der Patient also immunkompetent (und somit die Gürtelrose im Allgemeinen kein frühes Tumorzeichen). Erst in der Spätphase des Tumorleidens dekompenziert das Immunsystem insgesamt. Dabei gibt es je nach Tumorart erhebliche Unterschiede. Die Immundysfunktion ist bei einigen hämatologischen sowie bei einem Teil der ZNS-Tumoren besonders ausgeprägt. Es finden sich zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenbruch der T-Lymphozytenfunktion: DTH-Hauttests werden negativ, die Interferon- γ - und Interleukin-2-Produktion lässt nach, zytotoxische T-Lymphozyten gegen Virusantigene werden nicht mehr gebildet. Eine biochemische Untersuchung der T-Lymphozyten zeigt vor allem die Herabregulation der zeta-Kette des T-Zell-Rezeptorkomplexes. Damit wird der Antigenrezeptor der T-Lymphozyten funktionslos.

Iatrogene Immunschwäche

Der Einsatz immunsuppressiver Medikamente ist heute alltäglich. Hierbei ist die Immunsuppression manchmal gewollt (Behandlung allergischer oder autoimmuner Erkrankungen, Prophylaxe oder Therapie der Transplantatabstoßung bzw. der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen), häufig nicht gewollt, aber unvermeidbar (vor allem in der Onkologie). Vor allem Zytostatika, Bestrahlung und (monoklonale) Antikörper

gegen Lymphozyten können monatelange schwere Schäden der Immunantwort verursachen. Dies ist insbesondere für die Antithyroglobuline (ATG) beschrieben, die in der Transplantationsmedizin immer noch häufig eingesetzt werden. Depletierende monoklonale T-Zellantikörper (z.B. OKT-3) sind, was die anhaltende Immundysfunktion angeht, nicht ganz so problematisch, Interleukin-2-Rezeptorantikörper (z.B. Basiliximab) sind deutlich mildere und besser steuerbare Immunsuppressiva. Monoklonale Antikörper gegen das B-Lymphozytenantigen CD20 (Rituximab) gewinnen in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen rasch an Bedeutung und werden in Zukunft voraussichtlich auch für die Therapie von Autoimmunerkrankungen zugelassen. Rituximab zerstört alle B-Lymphozyten innerhalb von wenigen Tagen, die Erholung der B-Lymphozytenzahl von der Therapie dauert etwa ein Jahr.

Die am häufigsten eingesetzte immunsuppressive Medikamentengruppe sind nach wie vor die Corticosteroide. Wo immer möglich (Haut- und Lungenerkrankungen) sollen sie lokal eingesetzt werden. Der systemische Einsatz sollte auch aus immunologischer Sicht möglichst kurz sein. Beide Forderungen sind vor allem bei Autoimmunerkrankungen und in der Transplantationsmedizin häufig nicht zu erfüllen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika, von Acetylsalicylsäure bis hin zu den rekombinanten TNF α -Antagonisten (z.B. Etanercept) haben einen erstaunlich geringen immunsuppressiven Effekt, erscheinen also in diesem Zusammenhang weniger problematisch. Dennoch ist die Störung der T-Lymphozytenfunktion durch TNF α -Antagonisten signifikant und kann sich z.B. in einer Tuberkulose-Reaktivierung äußern.

Zytostatika hemmen u.a. die Hämatopoese, die Lymphozytenproliferation und oft die Proteinsynthese und haben schon deshalb immer einen immunsuppressiven Effekt. Das Ausmaß der Immunsuppression ist bei einigen Zytostatika (Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat) besonders groß und daher therapeutisch nutzbar.

Strahlentherapie wirkt wie die Zytostatika über die Hemmung der Hämatopoese und der Lymphozytenproliferation immunsuppressiv. Hohe Dosen induzieren ähnlich wie einige Zytostatika die Apoptose, d.h. den programmierten Zelltod von Lymphozyten. Das Ausmaß der Immunsuppression hängt von der Dosis und vom Bestrahlungsfeld ab, also davon, in welchem Umfang das Immunsystem betroffen ist. Mit der Vorbeugung, Diagnostik und Behandlung therapiebedingter Abwehrschwäche beschäftigt sich die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, die ihre Leitlinien in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (18) und im Internet veröffentlicht haben (24).

kurzgefasst: Virusinfektionen, Medikamente mit immunsuppressiver Wirkung oder Nebenwirkung, Bestrahlung und maligne Erkrankungen sind häufige Ursachen für die akute und chronische Schädigung des Immunsystems.

Angeborene Immunschwäche (Immundefekte)

Angeborene, genetisch determinierte Immunschwächen manifestieren sich im frühen Kindesalter. Es ist schon deshalb im Allgemeinen nicht sinnvoll, bei Erwachsenen nach Immundefekten zu suchen.

Die Immundefekte definieren sich über einen Defekt in Genen des Immunsystems selbst (z.B. des Interleukin-2-Rezeptors) oder über Gendefekte, in deren Folge dann das Immunsystem mitbetroffen ist (z.B. DiGeorge Syndrom s.u.). Syndrome aus Immundefekt, Autoimmunerkrankung und maligner Erkrankung des lymphoretikulären Systems kommen vor allem bei Gendefekten im Immunsystem selbst vor (z.B. beim X-chromosomalen Hyper-IgM-Syndrom, einem Defekt des CD40-Liganden). Es sind mehr als 70 Gendefekte im Immunsystem (5) und vielfach mehr Defekte, die sich letztlich auch auf das Immunsystem auswirken, beschrieben. Diese Trennung ist nicht immer ganz eindeutig, weil die Zuordnung von Zellen und erst recht von Genen zum Immunsystem manchmal nicht ohne Willkür ist. Die genetischen Daten werden in der OMIM™ (Online Mendelian Inheritance in Man) Datenbank des National Center for Biotechnology Information gesammelt und veröffentlicht (25). Die meisten Immundefekte sind seltene Erkrankungen, die häufigste angeborene Immunschwäche in Mitteleuropa ist die selektive IgA-Defizienz mit einem Defekt auf 500 Geburten.

Selektive IgA-Defizienz

Es handelt sich um eine Störung der terminalen B-Lymphozytendifferenzierung, die fast immer IgA1 und IgA2 betrifft. Die meistens familiäre Erkrankung kann auch in Folge intrauteriner Infektionen (CMV, Röteln, Toxoplasmose) oder Medikamenten-induziert (Penicillamin, Phenytoin) auftreten. Typischerweise sind auch IgG2 und IgG4 reduziert. Es gibt eine Assoziation mit atopischen Erkrankungen (vor allem Asthma) und rheumatoider Arthritis.

Die meisten Patienten sind klinisch gesund. Klinische Komplikationen können Atemwegserkrankungen, in seltenen Fällen rezidivierende Pneumonien mit der Ausbildung von Bronchiektasen und Durchfallerkrankungen sein. Ein Teil der Patienten entwickelt Anti-IgA-Antikörper und kann auf die Gabe von IgA-haltigen Blutprodukten mit einer anaphylaktischen Schock reagieren. IgA kann durch exogenes Immunglobulin nicht ersetzt werden. Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken, HIB und Meningokokken sind sinnvoll, weil hohe IgG-Titer die Schwere und Ausbreitung der Infektion begrenzen.

Die Therapie des selektiven IgA-Mangels ist rein symptomatisch, d.h. sie besteht aus der Antibiotikatherapie der Infektionen.

Common Variable Immunodeficiency (CVID)

CVID ist eine klinisch heterogene, genetisch unklare Erkrankung, die durch eine Hypogammaglobulinämie und eine mehr oder weniger ausgeprägte T-Lymphozyten-Dysfunktion gekennzeichnet ist. Die Krankheit manifestiert sich üblicherweise im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt mit rekurrenten oder chronischen Infektionen der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes. Eine hämatologische oder rheumatologische Begleitsymptomatik ist häufig. Die Therapie besteht aus der Immunglobulinsubstitution und dem aggressiven Einsatz von Antibiotika.

DiGeorge-Syndrom

Ein genetischer Defekt (ca. 1 auf 5000 Geburten) auf Chromosom 22q11 führt zu einem Entwicklungsdefekt der 3. und 4. Schlundtasche. Es kommt zu einer Hypo- oder Aplasie des Thymus und damit zum T-Zelldefekt. Zum Bild gehört eine Hypoplasie der Parathyreoideae, Herzfehler (überwiegend konotrunkale Defekte) und charakteristische faciale Dysmorphien. Die Serumimmunglobuline sind häufig normal, aber die T-Zell-abhängige Immunantwort, messbar als antigenspezifisches IgG oder IgA, ist gestört bzw. nicht nachweisbar. Die T-Lymphozytenzahl ist bei normaler B-Lymphozytenzahl erniedrigt. Der Immundefekt ist sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Entsprechend reichen die therapeutischen Maßnahmen von Abwarten bis zur Transplantation von Thymus oder T-Lymphozyten. Weil für die Entwicklung immunkompetenter T-Lymphozyten im Thymus die Übereinstimmung der HLA-Antigene von Thymus und T-Lymphozyten voraussetzt (MHC-Restriktion), kommt für eine Therapie nur ein HLA-kompatibler Thymus in Betracht. Ergebnisse aus den 80-er Jahren z.T. mit fetalem Thymus sollten sehr kritisch hinterfragt werden. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation geht am Problem vorbei, denn der Schaden liegt nicht in der Stammzelle, sondern im Organ der T-Zell-Differenzierung. Daher ist die Übertragung reifer T-Zellen von einem HLA-identischen Geschwister plausibler und wurde in Einzelfällen erfolgreich praktiziert. Diese Maßnahme ist durch die Gefahren der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung limitiert und sollte ausschließlich in pädiatrischen Transplantationszentren erfolgen.

Primäre Lymphozytendefekte

Betroffen sind Gene der B- oder T-Lymphozytendifferenzierung. Alle Defekte zusammen haben eine Prävalenz von 1:10000. Sie fallen in der durchflusszytometrischen Lymphozytendifferenzierung durch die Verminderung der betroffenen Subpopulation auf. Am häufigsten werden Defekte in der Signaltransduktion der Zytokinrezeptoren gefunden, vor allem der Verlust der gemeinsamen Zytokinrezeptor- γ -Kette oder des nachgeschalteten ZAP-70-Moleküls. Unterschiedliche Gendefekte können den gleichen Phänotyp hervorrufen (5). So verbergen sich hinter der Bezeichnung SCID (severe combined immunodeficiency) diverse genetische Defekte, die zum Teil autosomal-rezessiv, zum Teil X-chromosomal vererbt werden.

kurzgefasst: Genetisch determinierte Immundefekte sind selten und manifestieren sich im Allgemeinen im ersten Lebensjahr. Eine Ausnahme ist die selektive IgA-Defizienz, die mit 1:500 in Mitteleuropa recht häufig ist und meistens klinisch unauffällig bleibt.

Therapie

Solange die Gentherapie keine klinisch verwertbaren Lösungen liefert, bleiben für genetisch determinierte Immundefekte die Transplantation hämatologischer Stammzellen und, in seltenen Fällen, die Lymphozytentransfusion als einzige Heilungsmöglichkeiten. Beide Maßnahmen werden durch die Gefahr der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (engl. Graft versus host disease, GvHD) eingeschränkt. Die GvHD selbst geht übrigens ihrerseits mit einer schweren Immunschwäche

Tab.2 Impfungen bei Immunschwäche.

Impfung gegen	Anwendung	Indikation
Influenza	jährlich eine Dosis im Herbst, Kinderimpfung nach Packungsbeilage	
Varizellen	Einmalige Impfung bei Kindern < 13 Jahre, sonst 2 Impfungen mit wenigstens 6 Wochen Abstand	Seronegative Patienten, insbesondere vor Chemotherapie
Haemophilus influenzae Typ B (HiB)	Einmalige Impfung	Asplenie
Meningokokken (A,C,W135, Y)	Bei Kindern < 2 Jahre C- Konjugatimpfstoff	Asplenie, Komplement- und Immunglobulindefekte
Pneumokokken	Säuglinge > 2 Monate	weite Indikationsstellung

einher. Beide Maßnahmen sind auf die Therapie seltener und äußerst schwerer Immundefekte beschränkt. Alle anderen therapeutischen Ansätze sind palliativ auf die Beherrschung der infektiologischen Probleme ausgerichtet.

Expositionsprophylaxe

In Abhängigkeit von der Schwere und Art des Immundefekts sind dem Patienten geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu empfehlen. Der Verzicht auf Haustiere kann genauso erforderlich sein wie steriles Essen und eine Pilzsporen-arme Wohnung (Blumenerde) sowie der Verzicht auf Gartenarbeit. Ein Mundschutz beugt Tröpfcheninfektionen vor. Geschützter Geschlechtsverkehr reduziert die Übertragungswahrscheinlichkeit für diverse Viren (z.B. Herpes- und Papillomaviren). Sorgfältig ausgearbeitete Patientenmerkblätter zur Minderung des Infektionsrisikos durch Hygienemaßnahmen werden u.a. von den hämatologischen Transplantationszentren zur Verfügung gestellt.

Impfungen

Impfungen sind nach der Expositionsprophylaxe (»Hygiene«) generell die wichtigsten Maßnahmen gegen pathogene Mikroorganismen. Besonderes Gewicht bekommen die Impfungen bei Patienten mit Immunschwäche, da diese bei Infektionen schneller als andere vital gefährdet sind. Es kommt dabei darauf an, die vorhandenen Möglichkeiten der Immunantwort optimal zu nutzen. In Deutschland gelten die Empfehlungen STIKO als Stand der ärztlichen Kunst (26). Dort werden die Indikationen für die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe festgelegt. Folgende Impfungen werden für Patienten mit Immunschwäche empfohlen (**Tab. 2**).

Schwere Immundefekte sind eine Kontraindikation für Lebendimpfstoffe, Totimpfstoffe sind dagegen dringend indiziert, solange funktionelle Teile des Immunsystems vorhanden sind. Bei Patienten mit Immunschwäche sollte eine serologische Kontrolle des Impferfolgs erfolgen.

Exogene Immunglobuline werden seit über 100 Jahren eingesetzt und in ihrer Wirksamkeit nach wie vor häufig überschätzt. Nicht nur wegen der hohen Kosten ist die Indikation

sehr kritisch zu stellen. Voraussetzung des Einsatzes von i.v. Immunglobulinen sollte der Nachweis des globalen oder antigenspezifischen Mangels sein. Für diese Patienten sind exogene Immunglobuline essentiell. Grundsätzlich lassen sich nur IgG und IgM ersetzen, wobei IgG4 keine klinische Bedeutung hat. Selbst wenn der Immunglobulinmangel nachweisbar ist und der Zusammenhang mit der Gefährdung klar zu sein scheint, muss die Indikation nicht gegeben sein. So haben zum Beispiel frühgeborene Kinder mit niedrigen IgG-Spiegeln ein erhöhtes Sepsisrisiko. Dennoch profitieren sie nicht von einer Immunglobulingabe (8, 19).

Immunmodulatoren

Unter Immunmodulatoren versteht man Immunsuppressiva und Immunstimulanzien. Während der klinische Wert der Immunsuppressiva unbestritten ist, haben die Immunstimulanzien den Weg in die wissenschaftlich begründete Medizin nur vereinzelt gefunden. Vitamine und Spurenelemente haben keinerlei immunstimulierenden Effekt. Eine Substitution ist nur bei tatsächlichem Mangel indiziert. Vitamin C hilft gegen Erkältungskrankheiten genauso wenig wie Vitamin E gegen Lungenkarzinom (28, 29).

Die Rote Liste[®] 2001 führt 98 Immunstimulanzien. 35 dieser Medikamenten sind als Homöopathika einsortiert und sollen hier nicht diskutiert werden. Weitere Immunstimulanzien werden in der Roten Liste in anderen Kapitel, vor allem unter der Überschrift »andere antineoplastische Mittel und Protektiva« gelistet. Die Gruppe der Immunstimulanzien wird angeführt durch Extrakte aus dem Blassfarbenen und dem Purpursonnenhut (*Echinacea pallida* und *purpurea*). Daneben findet man bei den pflanzlichen Präparaten noch Gingseng (*Eleutherococcus senticosus*)-Präparate und ein paar mehr oder weniger fantasievolle Kombinationen.

Es gibt inzwischen Hunderte von Wirksamkeitsstudien, die jedoch, wenn sie überhaupt auf einem wahrnehmbaren Niveau publiziert werden, meistens erhebliche Schwächen aufweisen (17). Allerdings scheint die Forderung nach harten wissenschaftlichen Daten auch im Bereich der alternativen Medizin (engl. complementary medicine) zunehmend Akzeptanz zu finden, und Studien, die sich zumindest um die elementaren systematischen Voraussetzungen von wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn bemühen, werden zunehmend publiziert (17, 21).

Dennoch muss man feststellen, dass die Wirksamkeit pflanzlicher Immunstimulanzien (noch) nicht ausreichend gezeigt ist. Eine Verordnung kann daher hier nicht empfohlen werden. Die Frage, ob bzw. wann es medizinisch sinnvoll sein kann, Placebos zu verordnen, ist ohne Zweifel wichtig, sprengt aber den Rahmen dieses Artikels. Auf jeden Fall gilt die vom Pharmakologen Heinz Lüllmann geprägte Richtlinie: »Sie können machen, was Sie wollen, aber Sie sollten wissen, was Sie tun.«

Es sei darauf hingewiesen, dass die Stimulation des Immunsystems das Wohlbefinden nicht steigert, sondern ganz im Gegenteil dazu führt, dass der Patient sich krank fühlt. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen signalisieren ein aktiviertes Immunsystem. Diese Symptome sind daher nicht nur mit allen systemischen Infektions- und Au-

toimmunkrankheiten, sondern auch mit wirksamer exogener Immunstimulation z.B. durch rekombinante Zytokine assoziiert. In der Roten Liste finden sich aus dieser Stoffgruppe die Interferone, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und ein Interleukin-2-Derivat. Es handelt sich um hochwirksame Medikamente mit eng umschriebener Indikation meistens in der Hämatologie und Onkologie. Für den Bereich der Infektionskrankheiten hat Interferon- α seinen Platz in der Therapie der chronischen Hepatitis C und B. Interferon- γ -Ib wird als supportive Maßnahme bei der familiären septischen Granulomatose eingesetzt. Kein Zytokin ist geeignet, Immundefekte oder erworbene Immunschwäche zu heilen. Die Indikationsstellung hat streng durch den spezialisierten Arzt zu erfolgen.

Als chemisch definierte immunstimulatorische Einzelsubstanzen führt die Rote Liste Inosinderivate und ein Levamisol-Präparat. Die Inosinderivate werden bei diversen viralen Erkrankungen eingesetzt, ohne dass es dafür eine wissenschaftliche Basis gibt. Der Einsatz sollte zumindest außerhalb von klinischen Studien unterbleiben. Levamisol ist eigentlich ein Anthelminthikum und wird bei verschiedensten Indikationen, vom rezidivierenden nephrotischen Syndrom im Kindesalter (12) bis zum Dickdarmkarzinom als Immunstimulanz eingesetzt. Hierfür ist die Wirksamkeit nicht gezeigt. Auch Levamisol sollte für diese Indikation nur in kontrollierten klinischen Studien eingesetzt werden.

Die Rote Liste führt diverse angeblich immunstimulatorische Präparationen aus Organen, z.T. als Einzelpräparate, z.T. als Kombinationen. Diese Präparate sind schlicht Unfug. Grundsätzlich anders sind die bakteriellen Immunstimulanzen zu beurteilen. Bakterien und Bakterienbestandteile stimulieren über gut untersuchte Mechanismen das Immunsystem. Vermehrungsfähige Tuberkelbakterien (BCG) verursachen nach Einbringung in die Harnblase eine lokale Entzündung, die einen dokumentierten Beitrag zur Therapie des oberflächlich wachsenden Blasenkarzinoms leistet (22). Bei allen anderen bakteriellen Immunstimulanzen ist die klinische Datenlage so dünn, dass eine Anwendung trotz des unbezweifelten proinflammatorischen Effekts nicht empfohlen werden kann. Abgetötete Bakterien oder Lysatfraktionen sind (im Gegensatz zu Toxoiden) problematische Impfstoffe. Die Verträglichkeit ist schlecht: Eine starke Entzündungsreaktion ist gepaart mit einer schwachen spezifischen Immunantwort. Die Entzündungsreaktion ist manchmal hilfreich, seit über hundert Jahren wird Fieberinduktion auf diesem Wege vor allem in der Onkologie eingesetzt. Aber das Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkung ist unverträglich schlecht.

Dennoch sieht die Zukunft der Immunstimulation mit bakteriellen Produkten durchaus vielversprechend aus. Es hat sich nämlich herausgestellt, das sich Toxizität und Stimulation weitgehend trennen lassen. Der das Immunsystem am stärksten stimulierende Bestandteil der Bakterien ist die bakterielle DNA, genauer die sogenannten CpG-Motive (7). Mit dieser Art der Immunstimulation beschäftigt sich ein aktueller DMW-Artikel (15).

kurzgefasst: Alle Maßnahmen sind auf die Vermeidung der Infektionskrankheiten gerichtet: Expositionsprophylaxe und aktive Impfungen spielen die zentrale Rolle. Exogene Immunglobuline und Immunstimulanzen sind nur selten indiziert.

Literatur

1. Aaby P, Samb B, Simondon F et al. Divergent mortality for male and female recipients of low-titer and high-titer measles vaccines in rural Senegal. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 746-55
2. Aaby P et al. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau. *J Pediatr* 1993; 122: 904-08
3. Bowers DC, Lederman HM, Sicherer SH, Winkelstein JA, Chen AR. Immune constitution of complete DiGeorge anomaly by transplantation of unmobilised blood mononuclear cells. *Lancet* 1998; 352: 1983-84
4. Brockmeyer NH, Salzberger B, Doerr HW, Marcus U, Brodt HR. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A-175
5. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1313-24
6. Garenne M et al. (1991) Child mortality after high-titer measles vaccines. *Lancet* 328: 903-07
7. Hartmann G, Krieg AM. Mechanism and function of a newly identified CpG DNA motif in human primary B cells. *J Immunol* 2000; 164: 944-53
8. Hill HR. Additional confirmation of the lack of effect of intravenous immunoglobulin in the prevention of neonatal infection. *J Pediatr* 2000; 137: 595-97
9. Holt EA, Moulton LH, Siberry GK, Halsey NA. Differential mortality by measles vaccine titer and sex. *J Infect Dis* 1993; 168: 1087-1096
10. Hussey GD, Goddard EA, Hughes J, Ryon JJ, Kerran M, Carelse E et al. The effect of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccine on immune responses in infants. *J Infect Dis* 1996; 173: 1320-26
11. Karp CL, Wysocka M et al. Mechanisms of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 1996; 273: 228-231
12. Kemper M. J., O. Amon, K. Timmermann, H. Altrogge, D. E. Müller-Wiefel: Die Behandlung des häufig rezidivierenden steroidensensiblen idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter mit Levamisol. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998; 123 239-243.
13. Kiessling R, Wasserman K, Horiguchi S, Kono K, Sjoberg J, Pisa P et al. Tumor-induced immune dysfunction. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48:353-62
14. Kirchhoff F, Gröne M, Hauber J. Neue Perspektiven in Pathogenese und Therapie von AIDS. *Dtsch Arztebl* 1998; 95: A-750
15. Krug AM, Hartmann G. Gezielte Modulation des Immunsystems mit CpG-Oligonukleotiden. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1002-4
16. Leimenstoll G, Zabel P, Birkner T, Heyl K, Preusse D, Niedermayer W. Effect of renal function on cytokine secretion of monocytes and lymphocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:493-8
17. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 526-31
18. Maschmeyer G, Hertenstein B, Glass B, Schiel X. Interventionelle antimikrobielle Therapie febriler Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124 Suppl 1:S9-13
19. Ragozzino MW, LJ Melton, LT Kurland, CP Chu, HO Perry, Risk of cancer after herpes zoster. *N Engl J Med* 1982; 307: 393-397
20. Sandberg K, Fasth A et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000; 137: 623-28
21. Schulten B, Bulitta M et al. Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 563-68
22. van der Meijden AP et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin + isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 2001; 166: 476-81
23. von Pirquet C. Verhalten der kutanen Tuberkulin-Reaktion während der Masern. *Dtsch Med Wochenschr* 1908; 34: 1297-1300
24. www.dgho-infektionen.de/
25. www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/
26. www.rki.de
27. www.who.int/vaccines-diseases/research/virus1.htm
28. Douglas RM et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000980
29. Voorrips LE, Goldbohm RA et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Apr; 9(4): 357-65

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Jörg Steinmann
 Institut für Immunologie
 Universitätsklinikum Kiel
 Brunswikerstr. 4
 24105 Kiel
 Tel.: 0431 597 3352
 Fax: 0431 597 3335
 E-Mail: steinmann@immunologie.uni-kiel.de