

Immundefekte bei hämatologischen Erkrankungen

Kirsten Wittke
Institut für Medizinische Immunologie
CVK, Charité Berlin



**Immundefekt Ambulanz
für Erwachsene**

Immundefekte bei hämatologischen Erkrankungen

Primäre Immundefekte

PID in der DD Hämatologie

maligne Neoplasien durch PID

Sekundäre Immundefekte

bei hämatologischen Neoplasien

durch anti-neoplastische Therapie

Therapien sekundärer Immundefekte

CLL

Multiples Myelom

Klassifikation primärer Immundefekte

- 1. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte**
- 2. Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome**
- 3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht**
- 4. Störungen der Immunregulation**
- 5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder –funktion**
- 6. Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)**
- 7. Komplementdefekte**

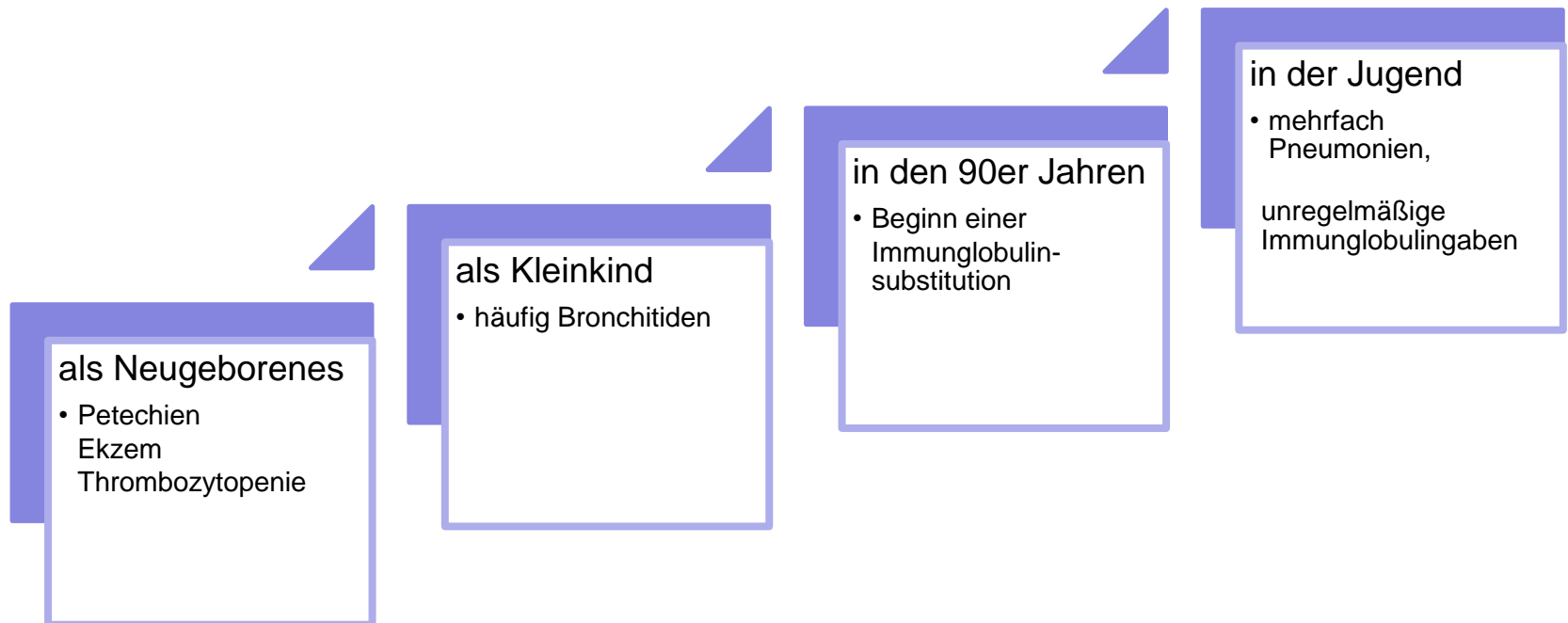
Klassifikation primärer Immundefekte

1. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte
2. Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
Bsp Wiskott Aldrich-Syndrom
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
Bsp Hyper-IgM-Syndrom, CVID
4. Störungen der Immunregulation
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)
7. Komplementdefekte

Fallbeispiel 1

- Patient 28 Jahre, männlich

⇒ familienanamnestisch keine Immundefekte bekannt



Fallbeispiel 1

- aktuell schweres Ekzem
- keine Petechien mehr
- keine schweren Infektionen

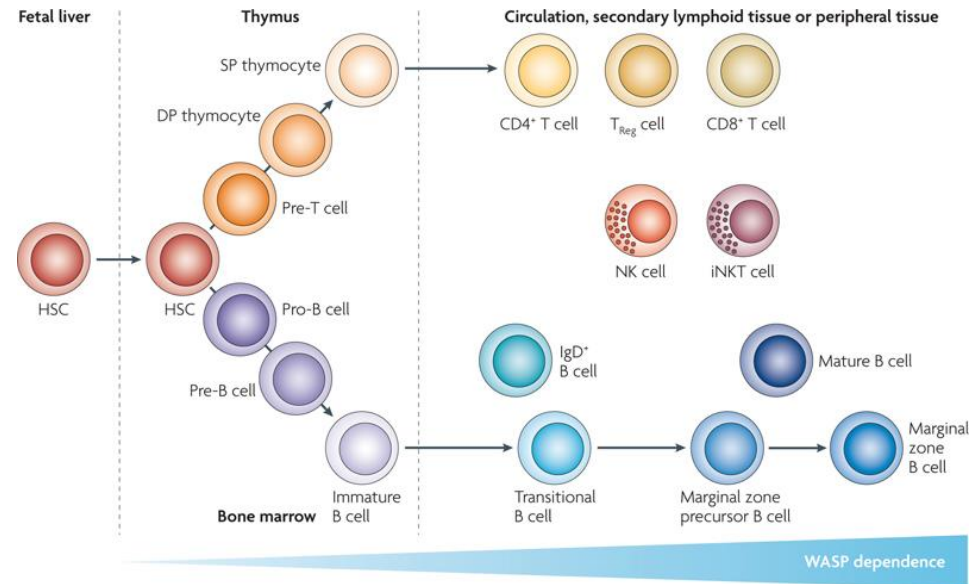


Immunglobulin G	g/l	7.00-16.00	4.89	P-
Immunglobulin A	g/l	0.70-4.00	3.34	
Immunglobulin M	g/l	0.40-2.30	0.11	P-
EBV-PCR			4080 cop/ml	
Thrombozyten	/nl	150-370	59	P-

Wiskott-Aldrich-Syndrom

- X-chromosomal rezessiv
- Trias: Thrombozytopenie, Ekzem, Infektionen

- verschiedene Mutationen im WAS-Protein bekannt
- Klinische Manifestation variabel
- etwa 13% entwickeln maligne Tumore, meist EBV-ass. Lymphome (Sullivan et al. 1994)



- Therapie: allogene Stammzelltransplantation, gentherapeutische Ansätze, Ig-Substitution, supportiv

Hyper-IgM-Syndrom

- Verminderung von IgG und IgA bei normalem oder erhöhtem IgM
- Störung des Immunglobulin-Klassenwechsels
- verschiedene Formen bekannt mit sehr unterschiedlicher Schwere und Symptomen
- besonders bakterielle (septische) Infektionen
- Mögliche hämatologische Symptome: **Autoimmunthrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Lymphadenopathien, erhöhtes Risiko für M. Hodgkin/ NHL**
- Therapie: Impfungen, Antibiotika, Immunglobuline, ggf. G-CSF

variables Immundefektsyndrom - CVID

- **IgG und IgA und/ oder IgM erniedrigt**
- **Erstdiagnose meist im jungen Erwachsenenalter**

- **Symptome:**
 - gehäufte Infektionen (bes. ob/unt. Atemwege)**
 - Diarrhoen**
 - Granulome**
 - Hepatosplenomegalie**
 - Autoimmunopathie (z.B. ITP, AIHA)**

- **Therapie:**
 - gezielte antimikrobielle Therapie**
 - Immunglobulinsubstitution**
 - Impfungen**

Malignomrisiko bei primären Immundefekten

PID condition/cancer site	O	E	SIR (95% CI)
Common variable immune deficiency, n = 416			
All malignant neoplasms*	38	19.6	1.94 (1.37-2.67)†
NHL‡	11	0.91	12.1 (6.03-21.6)†
Leukemia	1	0.40	2.49 (0.06-13.9)
Stomach	2	0.28	7.23 (0.88-26.1)
Thymus	2	0.01	146 (17.7-528)†
Breast (female only)	9	4.03	2.24 (1.02-4.24)†

Vajdic et al. 2010

Wiskott-Aldrich syndrome

13%

Diffuse large B-cell lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma of larynx, leukaemia, cerebellar astrocytoma, Kaposi sarcoma, smooth muscle tumours
B-cell lymphomas, hepatoblastoma, renal cell carcinoma, neuroblastoma
Carcinomas of liver, pancreas, biliary tract

Chromosome 22q11 deletion syndromes

Hyper-IgM syndromes

Salavoura et al. 2008

Immundefekte bei hämatologischen Erkrankungen

Primäre Immundefekte

PID in der DD Hämatologie

maligne Neoplasien durch PID

Sekundäre Immundefekte

bei hämatologischen Neoplasien

durch anti-neoplastische Therapie

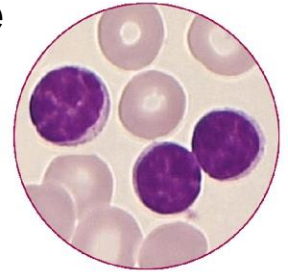
Therapien sekundärer Immundefekte

CLL

Multiples Myelom

Immundefekte bei hämatologischen Neoplasien: CLL

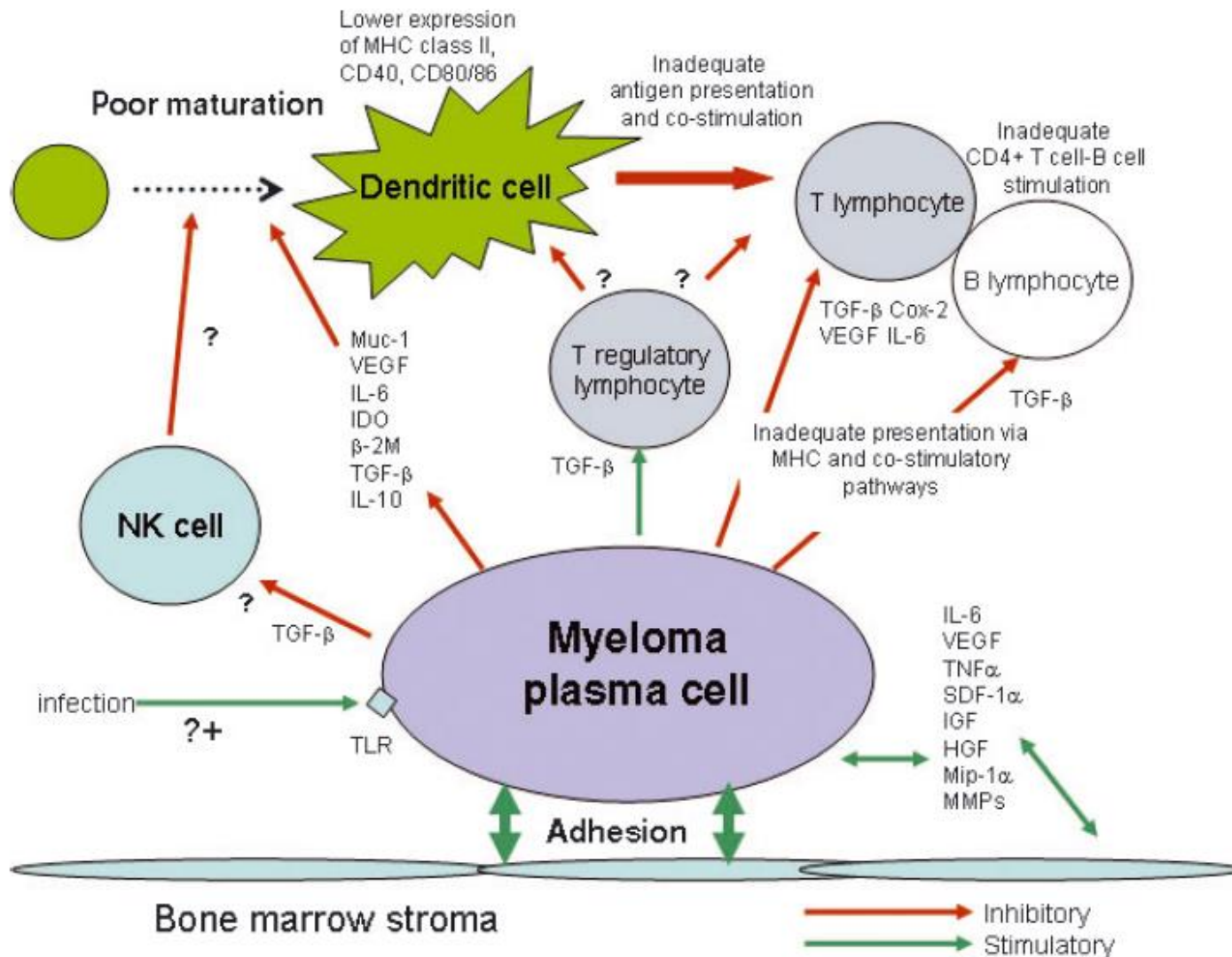
- Infektionen sind bei 25-50% der CLL-Patienten die Todesursache
- meist bakterielle Infektionen, Herpesvirusreaktivierungen
- Hypogammaglobulinämie bis zu 85%
- häufig zusätzlich Defekt der T-Zell-Funktion (Hamblin et al. 2008)
- die Immunität wird durch die Therapie nicht wieder hergestellt
- etwa 50% der CLL-Patienten haben eine unzureichende Impfantwort, bei reinen Polysaccharidimpfstoffen kaum Titeranstiege (Sinisalo et al. 2007),
- das Tumorrisiko ist um etwa das 3fache erhöht (Dasanu et al. 2007)



maligne Melanome

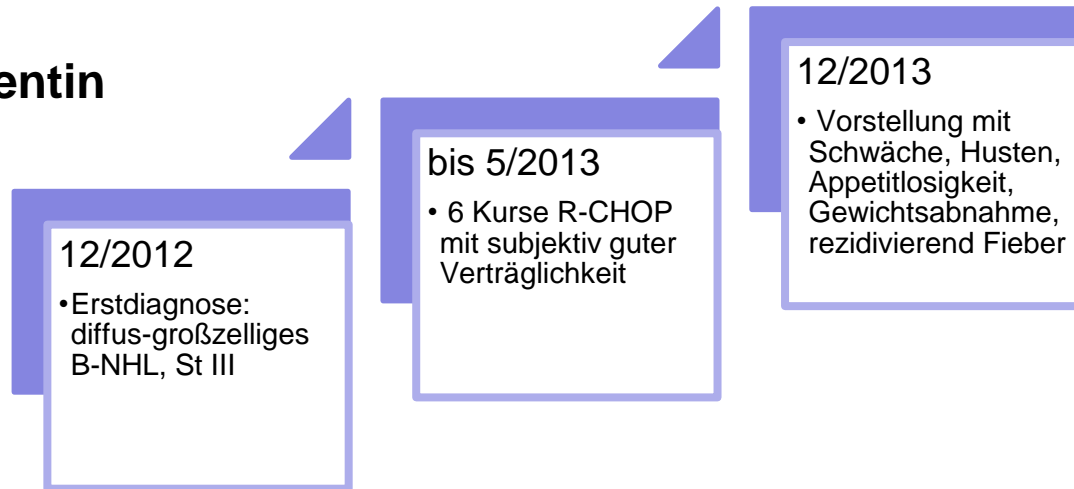
Kaposi-Sarkome

Immundefekte bei hämatologischen Neoplasien: Multiples Myelom



Immundefekte in Folge antineoplastischer Therapie: Fallbeispiel

• 80jährige Patientin



Laborwerte:

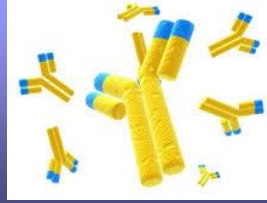
Hämoglobin	g/dl	10,1	11,8-15,8
Leukozyten	/nl	13,93	3,9-10,5
Thrombozyten	/nl	287	150-370
Neutrophile abs.	/nl	12,03	1,5-7,7
Lymphozyten abs	/nl	0,49	1,1-4,5
CD19+ B-Zellen	/nl	0,00	0,1-0,4
CD4-T-Zellen	/nl	0,21	0,5-1,2
IgM	g/l	0,07	0,4-2,3
IgG	g/l	5,54	7-16

Immundefekte in Folge antineoplastischer Therapie: „klassische Zytostatika“

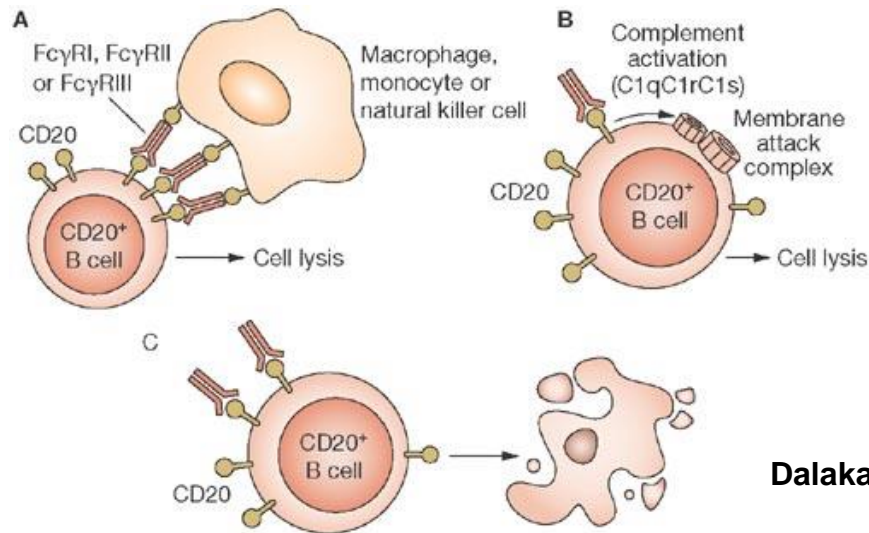


- **unselektive Zytotoxizität auf alle sich schnell teilenden Zellen**
=> Neutropenie, verminderte mukosale Barriere
- **Alkylanzien** (Cyclophosphamid, Chlorambucil, Melphalan)
=> Inhibition der Lymphozytenproliferation (T- und B-Lymphozyten)
- **Fludarabin** (Purinanalogon)
=> ausgeprägte Lymphozytopenien
=> CD4-Lymphozytopenie nach drei Monaten,
Normalisierung nach 3 Jahren (Tsimberidou et al. 2005)
=> erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (PCJ)
Zosterreaktivierungen

Immundefekte in Folge antineoplastischer Therapie: Monoklonale Antikörper



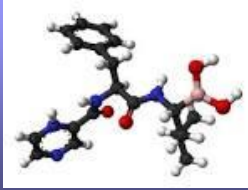
• Rituximab



Dalakas et al. 2008

- oft lang anhaltende B-Lymphozytopenien
- bei etwa 38% Hypogammaglobulinämie, symptomatisch 6,5% (Casulo et al. 2013)
- delayed onset Neutropenie 3-27% nach etwa 10 Wochen, sehr unterschiedliche Dauer (Wolach et al. 2010)
- erhöhte Rate Hepatitis B-Reaktivierungen

Immundefekte in Folge antineoplastischer Therapie: Bortezomib



- **Bortezomib: Proteasominhibitor**
 - verhindert die Aktivierung von $\text{NF}\kappa\beta$
 - => inhibiert CD4-Zell-Aktivierung
- erhöhtes Risiko für *Pneumocystis jiroveci*-Infektionen
- erhöhtes Risiko für Herpes zoster
- erhöhtes Risiko für *M. tuberculosis*-Reaktivierung (Ahn et al. 2013)

Was können wir tun bei sekundären Immundefekten?

- **Pneumocystis jiroveci-Prophylaxe:** bei CD4-T-Zellen < 200/ μ l
Cotrim forte 960 mg 3 x/ Woche
- **Valaciclovir-Prophylaxe:** Bortezomib, Fludarabin
(2 x 500 mg) nach rezidivierenden Reaktivierungen
- **Impfungen**
- **Ausgleich von Vitamin- und Spurenelemente-Mangel**
(Vitamin D, Eisen, Selen, Zink)
- **resistenzgerechte Antibiose nach Antibiogramm**

Was können wir tun bei sekundären Immundefekten?

Immunglobulintherapie:

- **S3-Leitlinie zur „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“**
 - **Keine Leitlinie zur Immunglobulinsubstitution bei sekundären Hypogammaglobulinämien aufgrund von Malignomen bzw. antineoplastischer Therapie**
- **Gibt es einen „Grenzwert“?**
- **Gibt es klinische Parameter, die eine Substitution sinnvoll machen?**
- **Kann eine Reduktion der Infektionen erreicht werden?**
- **Wird die Mortalität gesenkt?**

Die Datenlage...

Raanani, Cochrane Review 2008

- **Metaanalyse von 40 Studien 1966-2007**
- **30 Studien nach Stammzelltransplantation, 10 Studien bei lymphoproliferativen Erkrankungen**
- **Stammzelltransplantation:**
 - kein Einfluss auf Mortalität**
 - Senkung der Rate an interstitieller Pneumonitis**
 - erhöhte Rate von VOD**
- **CLL/ multiples Myelom:**
 - kein Einfluss auf Mortalität**
 - Senkung der Infektionsrate**

Die Datenlage...

- **Fazit der Autoren:**
 - **Keine IVIG als Routineprophylaxe bei HSCT**
 - **IVIG bei CLL/ multiplen Myelom bei Hypogammaglobulinämie und wiederkehrenden Infekten (≥ 2 nicht-neutropene Infektionen)**
- **Empfehlungen zur Supportivtherapie bei ALL (GMALL)**
 - **Substitution bei IgG-Werten $< 4\text{g/l}$**
 - **beruht auf Erfahrung, nicht auf Studienergebnissen**

Zusammenfassung

- 1. Bei Symptomen wie unklare Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Autoimmunzytopenien auch PID in Differentialdiagnose einbeziehen**
- 2. Bei Betreuung von Patienten mit primären und sekundären Immundefekten an erhöhtes Tumorrisiko denken (z.B. Hautkrebsscreening durchführen)**
- 3. Immundefekte bei Malignomen und nach antineoplastischer Therapie sind komplex und häufig lang anhaltend (im Verlauf CD4-T-Zellen und Ig bestimmen)**
- 4. Antimikrobielle Prophylaxen, Impfungen, resistenzgerechte Antibiosen und Immunglobulinsubstitutionen können die Infektionsrate senken**

Vielen Dank

