



Wenn das Atmen schwerer fällt Erkrankungen der Atemwege und Lunge bei Menschen mit variablem Immundefekt

AUTOR:

PROF. DR. KLAUS WARNATZ

Mithilfe unserer Atmung holen wir 17.280 Mal am Tag über die Nase oder den Mund Luft, die an den Nasennebenhöhlen vorbei (obere Atemwege) in die Luftröhre und Bronchien (untere Atemwege), schließlich in beide Lungenflügel strömt. Über viele kleine Lungenbläschen (Alveolen) wird der Sauerstoff aus der Luft in die Blutbahn aufgenommen und Kohlendioxid wieder in die Ausatemluft abgegeben. Für diesen komplexen Vorgang sind ein ungestörter Fluss der Luft durch die Atemwege, ein elastisches Lungengewebe, das sich entfalten kann und eine durchlässige Membran zwischen den Alveolen und den feinen Blutgefäßen, die sie umgeben, notwendig. Ist auch nur einer dieser Schritte gestört, sodass nicht genügend Sauerstoff aufgenommen werden kann, kommt es zunächst zu vermehrter Luftnot unter Belastung wie Treppensteigen oder Sport und schließlich auch in Ruhe.

Wir unterscheiden Erkrankungen der Atemwege und Erkrankungen des Lungengewebes (Abbildung) ⁽¹⁾. Bei Reizungen der Atemwege besteht meist ein vermehrter Hustenreiz, der insbesondere bei Infektionen der Atemwege häufig mit Schleimproduktion und bei bakteriellen Infektionen oft grün-gelblichem Auswurf verbunden ist. Erkrankungen des Lungengewebes fallen dagegen vorwiegend über die zunehmende Luftnot auf und lösen wenn, dann nur trockenen Hustenreiz (keine Schleimproduktion) aus.

Die Diagnostik dieser Erkrankungen verlangt eine gute Anamnese, welche Beschwerden seit wann bestehen, und eine körperliche Untersuchung. Bei vorhandenem Auswurf kann dieser sowohl auf bakterielle als auch virale Erreger untersucht werden. Bei fehlendem Auswurf kann ein Rachenabstrich durchgeführt werden. Zur Beurteilung der funktionellen Einschränkung der Lunge werden sowohl die Menge als auch die Flüsse der Atemluft gemessen. Eine reduzierte Menge weist meist auf eine Störung der Entfaltung des Lungengewebes hin (restrik-

tive Ventilationsstörung, z. B. bei Lungenfibrose), während eine Störung der Flüsse typisch für eine Atemwegserkrankung ist (obstruktive Ventilationsstörung, z. B. bei Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD). Zusätzlich kann der Gasaustausch über die Alveolarmembran und der Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt im Blut gemessen werden. Um nur leichte Störungen der Lungenfunktion festzustellen, sind Belastungsuntersuchungen, z. B. 6-Minuten-Gehtest oder auf dem Fahrradergometer, notwendig. Schließlich setzen wir bildgebende Verfahren, vor allem konventionelles Röntgen und die Computertomographie (CT) des Thorax (Brustkorb) ein, um strukturelle Schäden an den Atemwegen und der Lunge erkennen zu können. Bei manchen Patienten ist eine Lungenspiegelung (Bronchoskopie) notwendig, um mit einer Lungenspülung (bronchoalveoläre Lavage) zum einen Erreger zu sichern, die tief in der Lunge sitzen, und zum anderen die Zellen des Immunsystems zu untersuchen, die möglicherweise die Entzündung im Lungengewebe verursachen. Bei Patienten mit Lungengewebserkrankung kann über die Spiegelung auch mit Hilfe von Nadeln oder kleinen Zangen ein kleines Gewebestück (Lungenbiopsie) entnommen werden, um dies unter dem Mikroskop weiter zu untersuchen. Im Folgenden soll kurz auf die wesentlichen Komplikationen der Erkrankungen der Atemwege und der Lunge bei Patienten mit variablem Immundefekt (CVID) eingegangen werden.

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten mit Antikörpermangel (Agammaglobulinämie, CVID, u.a.) stehen oft bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege im Vordergrund der Infektionen. Diese sind bei über 80% der Patienten nachweisbar. Bei ca. 30% der Patienten können diese wiederkehrenden Infektionen der Bronchien zu einer chronischen Schädigung der Bronchialwände führen, sodass es zu einer irreversiblen Erweiterung der Bronchien kommt, die wir als Bronchiektasen bezeichnen.⁽¹⁾ Wenn es einmal zu der irreversiblen Schädigung gekommen ist, sammelt sich in den Aussackungen vermehrt Schleim, der einen guten Nährboden für Bakterien darstellt und über die Jahre zu einem Wechsel des Erregerspektrums von initial oft *Hämophilus influenzae* oder

Pneumokokken zu *Pseudomonas aeruginosa* führen kann. Die chronische Besiedlung der Atemwege und wiederholt notwendige antibiotische Behandlung macht es im Verlauf der Jahre immer schwieriger, diese erfolgreich zu behandeln. Aus diesem Grund ist es wichtig, bereits frühzeitig der chronischen Entzündung der Atemwege durch rechtzeitige Behandlung von Atemwegsinfektionen mit Hilfe von schleimlösenden Maßnahmen, Inhalationen und gegebenenfalls Atemgymnastik vorzubeugen. Da der Schleim häufig von den oberen Atemwegen stammt und über die Luftröhre in die Bronchien läuft, sog. Sinubronchiales Syndrom, ist auch eine konsequente Behandlung einer vermehrten Verschleimung der oberen Atemwege mit Kochsalz-(NaCl-)Spülungen zur Vorbeugung der chronischen Atemwegserkrankungen notwendig. Bei immer wieder auftretenden Infektionen der Atemwege ist vor Einleitung einer erneuten antibiotischen Therapie immer wieder eine Untersuchung des Sputums auf den Erreger und sein Resistenzprofil notwendig, um einen möglichen Erregerwechsel und eine Resistenzentwicklung rechtzeitig zu erkennen. Sind immer wiederkehrende bakterielle Infektionen der Atemwege trotz hoher Immunglobulinsubstitution mit IgG-Talspiegeln bis 12g/l nicht ausreichend kontrolliert, kann eine dauerhafte antibiotische Prophylaxe mit z. B. Azithromycin 3 x 250mg/Woche erwogen werden, die in einer gerade durchgeführten italienischen Studie zeigen konnte, dass diese die Infektionen reduzieren kann und nicht wesentlich zu einer vermehrten Resistenzentwicklung verglichen zu Patienten, die nur immer wieder intermittierend bei Bedarf behandelt wurden, beiträgt⁽²⁾.

Lungengewebserkrankungen

In den letzten fünfzehn Jahren wurde eine Lungenbeteiligung bei ungefähr 15% der CVID Patienten gefunden, die Teil einer systemischen Fehlsteuerung des Immunsystems ist⁽¹⁾. Neben der Lunge haben die meisten Patienten vergrößerte Lymphknoten und Milz, und viele Patienten haben zusätzlich auch bereits in der Vorgeschichte autoimmune Reaktionen gegen eigene Blutzellen (Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie) oder andere Symptome der Fehlsteuerung gehabt. Bei dieser sogenannten

interstitiellen Lungenerkrankung wandern Immunzellen in das Lungengewebe ein, ohne dass wir eine Infektion als Ursache nachweisen können. Diese Einwanderung führt zu diffusen oder knotenförmigen Veränderungen der Lunge. Den Patienten fällt dies zunächst nicht und im Verlauf v.a. durch Luftnot unter Belastung auf. Aus diesem Grund führen wir bei allen unseren Patienten initial ein CT des Thorax und eine Lungenfunktion mit Untersuchung auf Gasaustausch durch, so dass wir diese Veränderungen bereits frühzeitig sehen können. Sind Knoten oder milchglasartige Veränderungen in der Lunge nach-

weisbar, ergänzen wir die Diagnostik mit einer Bronchoskopie und Lavage der betroffenen Lungenabschnitte und ggfs. Biopsie des Lungengewebes. Zur Verlaufskontrolle dient die jährliche Lungenfunktionsprüfung mit Untersuchung des Gasaustauschs und eine Wiederholung des CTs alle drei Jahre bei Nachweis einer interstitiellen Lungenbeteiligung bzw. alle 5–10 Jahre bei fehlendem Nachweis.

Die feingeweblichen Untersuchungen der Lunge und durchflusszytometrischen Untersuchungen der Lavage



Atemwegserkrankung

% Anteil COVID: ca. 30%
 Ursache: Infekt
 Organbeteiligung: Lunge
 Teil Immunsystem: Angeborenes

Interstitielle Lungenerkrankung

% Anteil COVID: ca. 15%
 Ursache: Autoimmun
 Organbeteiligung: Systemisch
 Teil Immunsystem: Erworbenes



Legende Abbildung

Die Abbildung zeigt links ein CT eines Patienten mit Bronchiektasen (Quelle: Wikipedia). Auf diesem CT sind die Erweiterungen der beiden Hauptbronchien (schwarze Pfeile) und kleinerer Bronchien (weiße Pfeile) im Lungengewebe zu erkennen. Das Lungengewebe sieht weitgehend unauffällig dunkel aus, da es mit Luft gefüllt ist. Dagegen zeigt das rechte CT Veränderungen eines Patienten mit fortgeschrittener interstitieller Lungenbeteiligung, die an der Weißfärbung größerer Bereiche der Lunge im CT zu erkennen ist, die die Einwanderung von Entzündungszellen und den entzündlichen Umbau der Lunge anzeigt. Die Anmerkungen am Rande beider CTs fassen die wesentlichen Punkte des Textes zusammen.

zeigen einen erhöhten Anteil aktivierter T- und B-Zellen des Immunsystems. Die Ursachen der Reaktion des Immunsystems gegen die eigene Lunge sind unbekannt. Die Mechanismen, wie diese Zellen in die Lungen wandern, sich dort vermehren und mit denen die Lunge im Laufe der Jahre durch diese Zellen gestört wird, sind Ziel der Forschung an unserem und mehreren anderen Zentren. Durch ein besseres Verständnis dieser Mechanismen wird es uns möglich sein, genauere Diagnosen zu stellen, gezieltere Verlaufskontrollen durchzuführen und die Indikation zu einer Therapie und der am besten geeigneten Art festzulegen. Nicht alle Patienten mit dieser Art der Lungenbeteiligung müssen behandelt werden, bei manchen Patienten finden wir nur einen sehr langsamen Progress der Erkrankung, die ein Zuwarten und Beobachten erlauben. Bei der Notwendigkeit einer Therapie hat sich gezeigt, dass Steroide initial hilfreich sind, die Erkrankung zu bremsen, aber im Verlauf nur bei einem Teil in der niedrigen Dosierung in der Lage sind, die Erkrankung auch im Griff zu behalten, sodass bei Patienten mit therapiebedürftiger interstitieller Lungenerkrankung früh mit Hilfe von KollegInnen eines Immundefektzentrums eine alternative immunsuppressive Therapie diskutiert werden sollte. Aktuell fehlen große Studien für diese Medikamente. Zahlreiche Fallberichte legen insbesondere eine Behandlung nahe, die zur Entfernung von B-Zellen aus dem Blut und Gewebe führt, da B-Zellen für die Entzündung im Lungengewebe anscheinend eine wichtige Rolle spielen^(3, 4). Abschließende Untersuchungen und klinische Studien fehlen jedoch. Aus diesem Grund haben wir zusammen mit Prof. John Hurst und vielen Kollegen in Europa mit Hilfe der European Respiratory Society (ERS) und der Europäischen Gesellschaft für Immundefekte (ESID) das Netzwerk eGLILDnet (<https://www.ersnet.org/research/e-glildnet--a-european-granulomatous-lymphocytic-interstitial-lung-disease-network>) gegründet, um diese wichtige Erkrankung bei unseren Patienten besser zu verstehen und neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Wir stehen noch am Anfang, aber bereits jetzt zeigen sich mit Hilfe neuer technischer Verfahren Ergebnisse aus Zellen und Gewebestücken von betroffenen Patienten, die uns Hoffnung auf eine erfolgreiche Suche machen⁽⁵⁾.



Prof. Dr. Klaus Warnatz

Sektion für Immundefizienz,
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Literatur

1. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary Immunodeficiencies: New Concepts in Infection and Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1837.
2. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):584-93.e7.
3. Maglione PJ, Gyimesi G, Cols M, Radigan L, Ko HM, Weinberger T, et al. BAFF-driven B cell hyperplasia underlies lung disease in common variable immunodeficiency. *JCI insight*. 2019;4(5).
4. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, Waukau JK, Tomita-Mitchell A, Casper JT, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*. 2013;33(1):30-9.
5. Hurst JR, Warnatz K. Interstitial lung disease in primary immunodeficiency: towards a brighter future. *Eur Respir J*. 2020;55(4).