



# „Schwerer“ CVID oder kombinierter Immundefekt (CID)? Was das für die Therapie bedeuten kann.

AUTOREN:  
PROF. DR. STEPHAN EHL  
PD DR. CARSTEN SPECKMANN  
PROF. DR. KLAUS WARNATZ

**CVID oder common variable immunodeficiency ist die häufigste bekannte Immundefekterkrankung. Das führende Labormerkmal der CVID Erkrankung ist ein Antikörpermangel. Er ist verantwortlich für das im Vordergrund stehende klinische Problem bei der CVID Erkrankung, nämlich wiederkehrende und oft hartnäckige Infektionen der Atemwege. Die wichtigste Therapie bei CVID ist der Ersatz der fehlenden Antikörper. Mit der intravenösen oder subkutanen Antikörpertherapie kann eine wesentliche Verbesserung der Infektanfälligkeit erreicht werden.**

Bei einem Teil der Patienten mit der Diagnose CVID treten weitere Krankheitserscheinungen auf. Hierzu gehören auf der einen Seite schwere oder chronische Virusinfektionen (z. B. durch Epstein-Bar Virus oder Noroviren) und manchmal auch Pilzinfektionen. Für das Verhindern dieser Infektionen reicht die Antikörpertherapie nicht aus. Auf der anderen Seite sind dies entzündliche (= nicht-infektiöse) Darm-, Lungen-, Leber-, oder Gehirnerkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel zur Zerstörung von Blutzellen führen. Auch diese Fehlsteuerung des Immunsystems kann durch die Antikörpertherapie nicht ausreichend verhindert oder behandelt werden. Paradoxerweise muss das ohnehin angeschlagene Immunsystem deswegen therapeutisch oftmals sogar weiter mit Hilfe von Medikamenten wie Cortison oder anderen Immunsuppressiva unterdrückt werden, um die klinischen Auswirkungen dieser Fehlsteuerung zu kontrollieren. Diese Patienten erhalten oft die Diagnose eines „schweren“ CVID.

Der Anfälligkeit gegen Virusinfektionen und der Immundysregulation liegt meist eine Störung zugrunde, die einen anderen Arm des Immunsystems betrifft als Antikörper und die B-Zellen, von denen die Antikörper hergestellt werden. In der Regel liegt bei diesen Patienten zusätzlich eine

Störung der T-Zellen vor. T-Zellen sind wesentlich für die Steuerung von Immunantworten und übernehmen Abwehrfunktionen, die Antikörper nicht vermitteln können. T-Zellen können zwar wie B-Zellen auch im Blut gemessen werden; die hierfür notwendigen Verfahren sind aber aufwendig und die bloße Anwesenheit der T-Zellen bedeutet nicht, dass diese richtig funktionieren. Neben der Bestimmung der Anzahl und dem Profil der T-Zellen muss ihre Funktionsfähigkeit so gut es geht im Reagenzglas geprüft werden. Das macht es schwieriger für den behandelnden Arzt, so einen Defekt der T-Zellen sicher nachzuweisen, während der Mangel an Antikörpern im Blut leicht zu untersuchen ist.

Der T-Zell-Defekt, der bei einem Teil der Patienten mit der Diagnose „schwerer“ CVID festgestellt wird, ist nie vollständig. Er ist variabel, kann aber so ausgeprägt sein, dass die damit verbundenen Krankheitserscheinungen (schwere Virusinfektionen und Immundysregulation) im Vordergrund stehen und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Leider können verminderte oder defekte T-Zellen nicht so einfach wie Antikörper ersetzt werden. Wie kann ein T-Zell-Defekt erfolgreich behandelt werden? Beim schweren kombinierten Immundefekt (SCID), dem schwersten bekannten Immundefekt im Säuglingsalter, liegt ein vollständiger T-Zell-Defekt vor. Bei SCID ist die einzige Möglichkeit, die Erkrankung zu behandeln, das Immunsystem auszutauschen – also eine Knochenmarkstransplantation durchzuführen. Erfolgt diese Therapie nicht, versterben betroffene Kinder noch im ersten Lebensjahr. Bei Kindern, die rechtzeitig erkannt und mittels Knochenmarkstransplantation behandelt werden, besteht hingegen die Aussicht auf komplette Heilung.

## ***Spielt die Knochenmarkstransplantation eine Rolle bei Patienten mit der Diagnose „schwerer“ CVID, bei denen auch ein T-Zell-Defekt gefunden wird?***

Die Antwort auf diese Frage ist für jeden betroffenen Patienten individuell gemeinsam mit dem behandelnden Arzt zu klären und oft nicht leicht. Die Transplantation bietet Chancen für Patienten mit der Diagnose CVID, hat aber auch ihre eigenen Risiken. Diese werden von vielen Faktoren beeinflusst, vor allem von anhaltenden Virusinfektionen, von bereits eingetretenen Organschäden (z. B. der Lunge, des Darms und der Leber) als Folgen von Infektionen oder der fehlgesteuerten Immunantwort, von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und von Komplikationen im bisherigen Behandlungsverlauf. Demgegenüber stehen die Risiken des Erkrankungsverlaufs ohne Transplantation. Wird der T-Zell-Defekt bei einem Patienten mit der Diagnose CVID im Kindesalter festgestellt, wiegen die Risiken bezüglich des weiteren Verlaufs stärker als bei einem erwachsenen Patienten, der bereits 40 Jahre mit seinem Immundefekt zurechtgekommen ist. Leider wird die Frage nach der Transplantation bei manchen Patienten aber gar nicht – oder zu spät – gestellt, da der Patient mit der CVID-Erkrankung ja scheinbar durch Antikörperersatz „ausreichend“ therapiert wird. Bei allen Patienten mit relevantem T-Zell-Defekt geht es darum, eine frühe, ernsthafte und wiederholte Diskussion über die Transplantation zu führen, BEVOR Organkomplikationen oder unkontrollierte Infektionen diese Therapie zu risikoreich machen.

Leider kommt es immer wieder vor, dass bei Patienten mit „schwerer“ CVID so lange an einer alleinigen Antikörperersatzbehandlung festgehalten wurde, bis es für eine lebensrettende Transplantation zu spät war. Besonders traurig ist dies, wenn es Kinder trifft.



## ***Wir möchten daher den Krankheitsbegriff „schwerer“ CVID infrage stellen.***

Die Diagnose CVID sollte bei Patienten mit einem erheblichen T-Zell-Defekt nicht gegeben werden. Diese Patienten haben andere Risiken und brauchen andere intensive Therapiediskussionen einschließlich der Knochenmarkstransplantation. Es besteht kein Zweifel daran, dass die Diagnose CVID richtig ist für Patienten, die im Wesentlichen durch Antikörperersatztherapie ausreichend behandelt sind oder für Patienten, bei denen ein milder T-Zell-Defekt und seine Folgen durch Cortison oder Immunsuppressiva gut kontrollierbar sind. Die Erkrankung von Patienten, die neben ihrem Antikörpermangel einen T-Zell-Defekt haben, der eine gewisse Schwelle überschreitet, sollte aber nicht mehr CVID, sondern kombinierter Immundefekt (CID) genannt werden. Die Diagnose CID bedeutet nicht – wie beim SCID – dass immer eine Transplantation durchgeführt werden muss. Sie bedeutet aber immer, dass man sich bewusst damit auseinandersetzen muss, ob eine Transplantation nötig sein oder werden könnte. Je nach Krankheitsverlauf muss diese Frage auch wiederholt gestellt werden.

Die Überlegung, die Krankheitsbezeichnung „CVID“ oder „CID“ nach dem Therapiekonzept zu wählen, hat entscheidende Folgen:

- ★ Die Diagnose CVID darf im Kindesalter erst dann gegeben werden, wenn die T-Zellen und ihre Funktion untersucht worden sind. Im Erwachsenenalter kann das bisherige Fehlen von schweren Virusinfektionen oder Immundysregulation im Verlauf als zusätzliches Kriterium herangezogen werden.
- ★ Der Diagnose „schwerer“ CVID ist vor allem im Kindesalter immer zu misstrauen.
- ★ Wenn die Diagnose CID gegeben wird, muss immer auch eine Transplantation ernsthaft und wiederholt diskutiert werden.
- ★ Manchmal entwickelt sich eine Krankheit, die sich zu Beginn als CVID darstellt, im Verlauf zu einem CID. Bei CVID sind also neben der sorgfältigen klinischen Verlaufsbeobachtung wiederholte T-Zell Untersuchungen notwendig.

Leider ist der Schwellenwert, unter dem ein T-Zell-Defekt mit so hohen Gesundheitsrisiken einhergeht, dass er eine Transplantation rechtfertigt, derzeit nicht bekannt. Er kann daher auch nicht genau gemessen werden und das macht die Beratung der Patienten oft schwierig. Es gibt keine vergleichenden Langzeitstudien an Patienten, die transplantiert wurden und solchen mit ähnlich schwerer Erkrankung, die nicht transplantiert wurden, um ihre Lebensqualität zu vergleichen. Wir haben daher vor 6 Jahren eine solche Studie (die P-CID Studie – für profound combined immunodeficiency Studie) für Kinder ins Leben gerufen ([www.pcid-study.org](http://www.pcid-study.org)). Diese Beobachtungsstudie hat bisher fast 140 Kinder mit CID aus vielen europäischen Ländern aufgenommen. Sie werden für 5 – 10 Jahre beobachtet – unabhängig, ob sie transplantiert werden oder nicht (dies wird völlig unabhängig von der Studie entschieden). Wir möchten diese Daten nutzen, um langfristig Krankheitsfolgen und Lebensqualität in transplantierten und nicht transplantierten Patienten mit T-Zell-Defekt zu vergleichen und herausfinden, welche Laborwerte oder Krankheitsepisoden vorher-sagen können, ob die Notwendigkeit einer Transplantation besteht, und so die betroffenen Patienten besser beraten können.

Die P-CID Studie ist ein erster wichtiger Schritt, um für CID Patienten, deren Immundefekt nicht so schwer ist wie ein SCID, aber deutlich schwerer als ein CVID, ein optimales Therapiekonzept zu entwickeln. Wir haben mit Kindern begonnen, aber ähnliche Fragen stellen sich auch bei Erwachsenen. Eine Studie hierzu ist in Vorbereitung. Wenn Sie denken, dass Ihre Erkrankung oder die Ihres Kindes ein CID sein könnte, sprechen Sie Ihren Arzt an, der entsprechende Untersuchungen veranlassen kann.

Die P-CID Studie wird auch Informationen ergeben, die relevant sind für das Neugeborenen-Screening auf die SCID Erkrankung, das in den USA bereits existiert und in Deutschland eingeführt werden soll. Die ersten Daten aus diesem Screening zeigen, dass man ebenso viele Patienten mit CID identifiziert wie Patienten mit SCID. Während die Beratung von Familien mit einem SCID Kind relativ einfach ist (hier ist die Transplantation immer notwendig), ist es schwer, Familien mit einem CID-Kind richtig zu beraten, weil es so schwer vorherzusagen ist, wie der Verlauf sein wird. Wir sind überzeugt, dass unsere Studie dazu beitragen wird, auch hier eine wichtige Lücke zu schließen.



Prof. Dr. Stephan Ehl,  
Medizinischer Direktor CCI



PD Dr. Carsten Speckmann



Prof. Dr. Klaus Warnatz,  
Leiter IDA Erwachsene

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG  
Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)  
Breisacher Strasse 115, 79106 Freiburg