

S3-Leitlinie

„Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“

AWMF-Registriernummer: 189-001

30. April 2019

Federführende Fachgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V.

Koordination: Dr. Leif Hanitsch (Berlin)

Ko-Koordination: Prof. Dr. Horst von Bernuth (Berlin); Prof. Dr. Tim Niehues (Krefeld)

Moderation der Konsensuskonferenz: Dr. Susanne Blödt (AWMF)

Teilnehmende Fachgesellschaften/Vertreter:

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V.: Dr. Leif Hanitsch (Berlin)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ): Dr. Pirmin Habermehl (Mainz)

*Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e. V. (BNHO):
Dr. Ulrike Burkhard-Meier (Mönchengladbach)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Dr. Claudia Wehr
(Freiburg)*

*Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und -Halschirurgie e. V.:
PD Dr. Rainer Müller (Dresden)*

Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V. (DGfI): Prof. Dr. Tim Niehues (Krefeld)

*Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI): Prof. Dr. Winfried Kern (Freiburg)**

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM): Dr. Kirsten Wittke (Berlin)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ): Prof. Dr. Horst von Bernuth (Berlin)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR): Dr. Maria Faßhauer (Leipzig)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI): Prof. Dr. Johannes Liese (Würzburg)

*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP): Prof. Dr. Tobias Welte (Hannover)**

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh): Prof. Dr. Klaus Warnatz (Freiburg)

Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e. V. (dsai): PD Dr. Gerd Klock (Dieburg)

Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten / Krankengymnasten e. V. (ZVK): Frau Dorothea Pfeiffer-Kascha (Wuppertal)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH): PD Dr. Fabian Hauck (München)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP): Prof. Dr. Ulrich Baumann (Hannover)

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ): Prof. Dr. Kaan Boztug (Wien)

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie/Swiss Society of Paediatrics (SGP): Prof. Dr. Jana Pachlopnik-Schmid (Zürich)

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI): PD Dr. Oliver Meyer (Berlin)

*: diese Vertreter gaben keine Interessenkonflikte ab und waren nicht stimmenberechtigt

Korrespondenz:

Dr. Leif Hanitsch
Immundefekt-Ambulanz
Institut für Medizinische Immunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel.: +49 (0)30 450 624 109
Fax: +49 (0)30 450 524 962
E-Mail: leif-gunnar.hanitsch@charite.de

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	5
II.	1. Ziele und Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie	6
	2. Adressaten der Leitlinie	6
III.	Methodik, Gültigkeit, Interessenkonflikte, Finanzierung	7
IV.	Leitlinie	
	IV.1. Immunglobulinsubstitution	
	1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung	7
	2. Wirksamkeit und Indikation der Therapie	7
	a. Antikörpermangelerkrankungen mit erwiesenem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	
	i. Agammaglobulinämie infolge kompletter B-Lymphopenie	8
	ii. Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort	9
	• Hyper IgM-Syndrom	9
	• Common variable immunodeficiency disorders (CVID)	9
	b. Antikörpermangelerkrankungen mit wahrscheinlichem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	
	i. Hypogammaglobulinämie mit normaler Impfantwort und pathologischer Infektionsanfälligkeit	10
	• Unclassified antibody deficiency / idiopathische Hypogammaglobulinämie	10
	ii. Spezifischer Antikörpermangel	11
	iii. Ausgewählte monogenetische PID mit quantitativer und / oder qualitativer Störung der Antikörper	12
	c. Antikörpermangelerkrankungen mit möglichem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	12
	i. IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA- und IgG-Subklassenmangel	12
	ii. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters	13
	d. Antikörpermangelerkrankungen mit unwahrscheinlichem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	
	i. Selektiver IgA-Mangel	13
	ii. Selektiver IgM-Mangel	13
	iii. IgG4-Subklassenmangel	13
	e. Antikörpermangelerkrankungen mit begleitender T-Lymphopenie mit unbekannter genetischer Grundlage	13

3.	Durchführung	14
	a. Applikationsform	14
	• Intravenöse Immunglobulingabe (IVIg)	14
	• Subkutane Immunglobulingabe (SCIg)	15
	• Facilitated (unterstützte) subkutane Immunglobulingabe (fSCIg)	15
	b. Dosierungen und Therapiesteuerung	15
	• Allgemeines	16
	• IVIg	16
	• SCIg und fSCIg	17
	• Besonderheiten	17
	c. Therapieumstellungen	17
4.	Monitoring und Management unerwünschter Wirkungen	18
	a. Transfusionsreaktionen	19
	b. Hämolyse	19
	c. Anti-IgA-Antikörper	19
	d. Transmission von Pathogenen	20
	e. Weiteres	20
IV.2.	Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen	21
	1. Immunzytopenien	22
	2. Pulmonale Manifestationen	23
	a. Bronchiektasen	23
	b. Interstitielle Lungenerkrankungen	24
	3. Granulomatöse Erkrankungen (extrapulmonal)	25
	4. Weitere Manifestationen	
	• Malignome	25
	• <i>Gastrointestinale Beschwerden</i>	25
	5. Therapien bei ausgewählten monogenetischen Erkrankungen	26
IV.3.	Supportive Maßnahmen	
	1. Antiinfektiöse Therapie	26
	2. Impfungen	27
	3. Inhalative Therapie / Physiotherapie/Atemtherapie	27
	4. Weitere supportive Maßnahmen	28
V.	Forschungsbedarf: Offene Fragen und zu erhebende Daten	29
VI.	Abkürzungsverzeichnis	30
	Glossar	31
VII.	Literaturangaben	32

I. Einleitung:

Primäre Immundefekte (PID) werden nach der International Union of Immunological Societies (IUIS) klassifiziert (Tabelle 1) (Picard et al., 2018). Es ist bekannt, dass Patienten mit angeborenen Antikörpermangelerkrankungen mit einem Anteil von >50% die größte registrierte Patientengruppe darstellen (Gathmann et al., 2014). Diese Erkrankungen werden im Folgenden als „primäre Antikörpermangelerkrankungen“ bezeichnet. Die Leitlinie beschränkt sich auf die Therapie dieser Erkrankungsgruppe.

Tabelle 1: Übersicht der primären Immundefekte nach IUIS Klassifikation 2017 - Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity (Picard et al., 2018).

1. Kombinierte Defekte der zellulären und humoralen Immunität (Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity)
2. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Merkmalen (Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features)
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht (Predominantly antibody disease)
4. Erkrankungen der Immunregulation (Diseases of immune dysregulation)
5. Angeborene Defekte der Phagozytenzahl oder –funktion (Congenital defects of phagocyte number or function)
6. Defekte der angeborenen Immunität (Defects in intrinsic and innate immunity)
7. Autoinflammatorische Erkrankungen (Autoinflammatory disorders)
8. Komplementdefekte (Complement deficiencies)
9. Phänokopien von primären Immundefekten (Phenocopies of inborn errors of immunity)

Primäre Antikörpermangelerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Störungen, die auf unterschiedlichen Pathogenesen beruhen. Eine Übersicht über die Unterteilungen nach IUIS innerhalb dieser Gruppe gibt Tabelle Q im Anhang der Langversion. Auch PID, bei denen der Antikörpermangel nicht im Vordergrund steht, können einen signifikanten behandlungsbedürftigen Antikörpermangel aufweisen (z.B. severe combined immunodeficiency – SCID), diese sind jedoch nicht Teil der vorliegenden Leitlinie. Sekundäre Antikörpermangelzustände sind ebenfalls nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

Mittlerweile sind über 350 verschiedene, monogenetisch-bedingte Immundefekte bekannt (Picard et al., 2018). Für die häufigste klinisch relevante Antikörpermangelerkrankung, die common variable immunodeficiency disorder (CVID), konnten in Abhängigkeit der untersuchten Kohorte bei 5-30% der Patienten eine spezifische krankheitsverursachende monogenetische Mutation zugeordnet werden (Maffucci et al., 2016; Bogaert et al., 2016).

Hauptmerkmal der Antikörpermangelerkrankungen ist die erhöhte Infektionsanfälligkeit. Besonders betroffen sind die Atemwege und der Gastrointestinaltrakt (Oksenhendler et al., 2008). Eine Reihe von primären Antikörpermangelerkrankungen manifestiert sich mit autoimmun vermittelten Zytopenien, Lymphoproliferationen, Enteropathien oder andere Zeichen der Immundysregulation und nicht primär mit pathologischer Infektionsanfälligkeit (Fischer et al., 2017), so dass in der

Aktualisierung dieser Leitlinie ebenfalls Aspekte des Monitorings und der Therapie dieser „nicht-infektiösen“ Manifestationen miteingeschlossen wurden (siehe Kapitel V.2: Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen).

II. Ziele und Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie, Adressaten der Leitlinie und Überblick über alle Kernaussagen:

II.1: Ziele und Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie:

Ziel dieser Arbeit ist die Aktualisierung der interdisziplinären Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelsyndrome, welche erstmalig 11/2012 erstellt wurde. Neue Daten zu den verschiedenen Applikationsformen der Immunglobulinersatztherapie wurden berücksichtigt. Zusätzlich stellt diese Leitlinie jenseits der Immunglobulinsubstitution auch Therapieansätze nicht-infektiöser Manifestationen, teils in Bezug auf einzelne monogenetische Erkrankungen, vor. Aufgrund fehlender randomisiert kontrollierter Studien (RCT) ist der Evidenzgrad vieler Therapieansätze noch niedrig. Der Empfehlungsgrad basiert auf den hier zusammengefassten veröffentlichten Daten und persönlichen Therapieerfahrungen der an dieser Leitlinie teilnehmenden Ärzte.

Die Aktualisierung der Leitlinie umfasst folgende neue Aspekte:

- Neue Gliederung und detailliertere Angaben zu den Indikationen
- Angaben zu ausgewählten monogenetisch bedingten Antikörpermangelkrankungen
- Neue Immunglobulinpräparate und Applikationsformen
- Angaben zur Therapieeinstellung bei Adipositas
- Weiterführende Empfehlungen zum Management und zur Therapie von „nicht-infektiösen“ Manifestationen
- Systematische Literatursuche und aktualisierte Informationen zu Schutzimpfungen bei Antikörpermangelkrankungen
- Systematische Literatursuche zum Thema Lebensqualität („health-related quality of life“)

Für das allgemeine und spezielle diagnostische Vorgehen von primären Immundefekten möchten wir auf die kürzlich aktualisierten S2k Leitlinie „Diagnostik primärer Immundefekte“ hinweisen (Farmand et al., 2017).

II.2: Adressaten der Leitlinie:

Die Leitlinie richtet sich an alle in der Versorgung von Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen beteiligten Personen.

III. Methodik

Für die Methodik und Bewertung der Evidenz und Methodologie verweisen wir auf die Langversion bzw. den Leitlinienreport.

Gültigkeitsdauer: Die aktualisierte Leitlinie (Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 18.03.2019) hat eine Gültigkeitsdauer bis 01.05.2022. Verantwortlich für die Überarbeitung sind Leif Hanitsch, Horst von Bernuth und Tim Niehues.

Ansprechpartner: Leif Hanitsch (leif-gunnar.hanitsch@charite.de)

Interessenkonflikte und Finanzierung: Detaillierte Angaben zu Interessenkonflikten und zur Finanzierung der Leitlinie entnehmen Sie bitte der Langfassung bzw. dem Leitlinienreport.

IV. Leitlinie

IV.1. Immunglobulinsubstitution

IV.1.1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung

Voraussetzung für die Indikationsstellung einer Immunglobulinsubstitution ist eine gesicherte Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung. Eine Übersicht über die Diagnostik primärer Immundefekte gibt die kürzlich aktualisierte AWMF Leitlinie zur „Diagnostik auf Vorliegen eines Primären Immundefekts“ (Farmand et al., 2011 und 2017). Es bestehen Vorgaben zu Aufklärungs-, Anwendungs- und Dokumentationspflicht analog zur Transfusion von anderen Blutprodukten durch die Transfusionsgesetzgebung der einzelnen Länder.

IV.1.2. Wirksamkeit der Therapie und Indikationen zur Immunglobulinsubstitution:

Entsprechend der veröffentlichten Datenlage werden die Antikörpermangelkrankungen im Folgenden in solche mit *erwiesenem, wahrscheinlichem, möglichem* und *unwahrscheinlichem Nutzen* einer IgG-Substitution unterteilt. Da die Definitionen der unterschiedlichen Immundefekte und diese Form der Einteilung teilweise nicht identisch sind, kann dieselbe Erkrankung sowohl z.B. in die Kategorie „erwiesener Nutzen“ fallen, als auch in die Kategorie „wahrscheinlicher Nutzen“ (z.B. Hypogammaglobulinämie und fehlende Impfantwort bzw. Hypogammaglobulinämie und erhaltene Impfantwort).

Neben dem klinischen Merkmal einer pathologischen Infektionsanfälligkeit, stellt die Impfantwort ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Indikationsstellung dar. Sofern protektive Titer für die Schutzimpfung definiert sind (siehe Tabelle 8a), sollten Patienten nach der Impfung einen entsprechenden Anstieg in den protektiven Bereich haben. Prinzipiell soll vor dem Einleiten einer Immunglobulinersatztherapie die Impfantwort überprüft werden, da die Interpretation der Impfantwort unter der regelmäßigen Gabe von Immunglobulinen nicht mehr möglich ist. Bei akuter

Klinik darf die vorherige Testung der Impfantwort jedoch nicht zur Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Bei Agammaglobulinämie ist die Testung der Impfantwort verzichtbar. Aufgrund der teils schwierigen Interpretation der Impfantwort wird empfohlen, diese in Absprache mit einer in Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrenen Klinik oder Praxis durchzuführen.

Tabelle 8a: Auswahl akzeptierter Grenzwerte für eine positive Impfantwort gemäß RKI. Adaptiert von „Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz/Stand: November 2005“ der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut:

Erkrankung	Methode	Grenzwert	Kommentar
Diphtherie	ELISA	≥0,1 IE/ml	
Tetanus	ELISA	≥0,1 IE/ml	
Pertussis		Nicht definiert	
Haemophilus influenzae b (Hib)	RABA	≥0,15µg/ml „Kurzzeitschutz“ ≥1µg/ml „Langzeitschutz“	
Hepatitis B	ELISA	≥100 IE/ml	In USA ≥10 IE/ml
Pneumokokken	ELISA	≥1,3µg/ml	Siehe Tab. 9

KERNAUSSAGE 1:

„Vor dem Beginn einer Immunglobulinersatztherapie soll die Impfantwort beim Patienten geprüft werden. Bei klinischer Dringlichkeit soll durch eine diagnostische Impfung der Beginn der Immunglobulinersatztherapie nicht verzögert werden. Bei Agammaglobulinämie kann auf eine vorherige Untersuchung der Impfantwort verzichtet werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

a. Antikörpermangelkrankungen mit erwiesenem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

- i. *Agammaglobulinämie:* Die Ursachen einer Agammaglobulinämie bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen sind in Tabelle Q der Langversion aufgelistet. Bei der Agammaglobulinämie (<2g/L IgG im Serum) mit fehlenden reifen B-Zellen (<2% B-Zellen im peripheren Blut) besteht eine eindeutige Indikation zur Immunglobulinsubstitution aufgrund der fehlenden Antikörperproduktion (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman et al., 1987; Lederman & Winkelstein, 1985; Liese et al., 1992; Quartier et al., 1999; Aghamohammadi et al., 2004) (siehe Tabelle A im Anhang der Langversion).

KERNAUSSAGE 2:

“Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Agammaglobulinämie soll eine Immunglobulinersatztherapie erfolgen.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

- ii. *Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort*

Hyper-IgM-Syndrom: Hyper-IgM-Syndrome (HIGM) mit erniedrigter Serumkonzentration von IgG und IgA bei normaler oder erhöhter Serum-IgM-Konzentration sowie normaler B-Zell-Anzahl sind infolge des defekten Isotypen-Klassenwechsels (class switch recombination

deficiency) durch die mangelhafte Bildung spezifischer Antikörper charakterisiert. Die Ursachen der bekannten HIGM-Syndrome sind im Anhang der Langversion in Tabelle Q aufgelistet. Es besteht eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution (Ammann et al., 1982; Skull et al., 1996; Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003; Quartier et al. 2004). Es muss betont werden, dass bei zusätzlich bestehendem zellulärem Immundefekt, insbesondere bei Patienten mit X-linked CD40L-Defekt und autosomal rezessivem CD40-Defekt, ein deutlich erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen besteht (Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003). Es sollte daher bei diesen Patienten neben der Immunglobulinsubstitution eine rasche Überweisung zur weiteren Diagnostik und Therapie an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte erfolgen, da bei Neigung zu opportunistischen Infektionen und Malignomen eine Stammzelltransplantation sinnvoll sein kann (de la Morena et al., 2017).

Common variable immunodeficiency disorders (CVID): Das CVID ist die häufigste klinisch relevante Antikörpermangelkrankung. Die aktuellen Diagnosekriterien der European Society for immunodeficiency (ESID) sind Tabelle 8b zu entnehmen (siehe auch <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>). Der klinische Nutzen ist eindeutig belegt (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Cunningham-Rundles et al., 1984; Roifman 1987; Skull&Kemp, 1996; Busse et al., 2002; Aghamohammadi et al., 2004; de Gracia et al., 2004; Quinti et al., 2007; Lucas et al., 2010). Die Studien sind in der Langversion im Anhang in Tabelle B dargestellt. Klinisch können bei den betroffenen Patienten sowohl eine erhöhte Infektionsneigung, als auch Zeichen der Immundysregulation vorliegen. Auf die entsprechenden Behandlungsaspekte wird im Abschnitt IV.2. „Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen“ eingegangen. Aufgrund der limitierten Datenlage kann derzeit kein Evidenzlevel festgelegt werden. Es besteht starker Konsens unter den teilnehmenden Fachvertretern, dass insbesondere bei medikamentöser Immunsuppression und / oder Immunzytopenien, auch trotz fehlender pathologischer Infektionsanfälligkeit eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden sollte.

Tabelle 8b: ESID Register – Arbeitsdefinitionen (working definitions) für die klinische Diagnosestellung von primären Immundefekten: CVID

<p>Common variable immunodeficiency disorder (CVID)</p>	<p>Mind. einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pathologische Infektionsanfälligkeit • Zeichen der Autoimmunität • Granulomatöse Erkrankungen • unklare polyklonale Lymphoproliferationen • positive Familienanamnese für primäre Antikörpermangelkrankungen <p>UND Verminderung von IgG und IgA mit oder ohne verminderten Werten für IgM (mind. zweimalig gemessen; >2SD der Altersnorm);</p> <p>UND mind. einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Impfantwort (und oder verminderte Isohämagglutinine); Nachweis verminderter spezifischer Antikörper, wenn protektive Werte definiert sind • verminderter Anteil klassen-gewechselter Gedächtnis B-Zellen (<70% der Altersnorm) <p>UND Ausschluss sekundärer Ursachen der Hypogammaglobulinämie</p>
---	--

	<p>UND Diagnosestellung nach dem 4. Lebensjahr (Auftreten von Symptomen auch früher möglich)</p> <p>UND Ausschluss eines relevanten T-Zell-Defekts, definiert als das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Merkmale (y=year of life):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4 Zellzahl/Microliter: 2-6y <300, 6-12y <250, >12y <200 • % naive CD4: 2-6y <25%, 6-16y <20%, >16y <10% • Fehlende T cell Proliferation
--	--

KERNAUSSAGE 3a:

„Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Hypogammaglobulinämie (Verminderung von IgG) und fehlender oder stark eingeschränkter spezifischer IgG-Antikörper Produktion sowie pathologischer Infektionsanfälligkeit soll eine Immunglobulinersatztherapie erfolgen.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 3b:

„Bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen mit Hypogammaglobulinämie (Verminderung von IgG, z.B. CVID) und Immundysregulation sollte, insbesondere bei medikamentöser Immunsuppression und / oder Immunzytopenien, auch trotz fehlender pathologischer Infektionsanfälligkeit eine Immunglobulinersatztherapie erwogen werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

b. Antikörpermangelkrankungen mit wahrscheinlichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

i. Hypogammaglobulinämie mit normaler Impfantwort und pathologischer Infektionsanfälligkeit

Unclassified antibody deficiency (uAD) oder idiopathische Hypogammaglobulinämie: In Abgrenzung gegenüber der Diagnose CVID und anderen definierten Antikörpermangelkrankungen (selektiver IgA-Mangel, selektiver IgM-Mangel, IgG-Subklassenmangel und kombinierter IgA/IgG-Subklassenmangel) wird gemäß den aktuellen ESID Kriterien die Bezeichnung „unclassified antibody deficiency“ (uAD) verwendet (Tabelle 8c). Einige Patienten sind entsprechend der Impfantwort als *Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort* zu kategorisieren (siehe oben). Es liegen keine prospektiven Studien über den Nutzen einer Immunglobulinersatztherapie in dieser Patientengruppe vor. Die Entscheidung über eine etwaige Immunglobulinersatztherapie sollte individuell vom Ausmaß der IgG-Reduktion und der Infektionsanfälligkeit abhängen.

In Anlehnung an die Studien bei Patienten mit CVID ist abhängig von der Infektionsanfälligkeit bei IgG-Werten > 4g/L und erhaltener Impfantwort ein beobachtendes Vorgehen gerechtfertigt.

Tabelle 8c: ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID: unclassified antibody deficiency

Unclassified antibody deficiency	<p>Mind. einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Infektionsanfälligkeit • Zeichen der Autoimmunität (insbesondere Autoimmunzytopenien) • Unklare polyklonale Lymphoproliferation • positive Familienanamnese für primäre Antikörpermangelkrankungen <p>UND mind. einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deutliche Verminderung von einem oder mehreren Werten für IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA oder IgM • eingeschränkte Impfantwort (und oder verminderte Isohämagglutinine); Nachweis verminderter spezifischer Antikörper, wenn protektive Werte definiert sind <p>UND Ausschluss einer sekundären Genese (z.B. Infektionen, Eiweißverlust, medikamentöse oder maligne Ursachen)</p> <p>UND Ausschluss eines relevanten T-Zelldefekts</p> <p>UND erfüllt nicht die Kriterien anderer Definitionen der ESID working definitions (ausgenommen 'unclassified immunodeficiencies')</p>
----------------------------------	---

ii. *Spezifischer Antikörpermangel:* Im Falle eines spezifischen Antikörpermangels (SAD: specific antibody deficiency) ist bei normaler Anzahl von B-Zellen und Serum-Immunglobulinkonzentrationen (normale Immunglobulin-Hauptklassen und IgG-Subklassen) die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper (meist Polysaccharid-Antikörper) gestört (Ambrosino et al., 1987). (siehe Tabelle 9). In der Praxis steht die Diagnostik der Pneumokokken-Impfantwort mit separater Messung der einzelnen Pneumokokken-Serotypen nicht flächendeckend zur Verfügung. Zur Befundinterpretation und Gesamtbeurteilung wird empfohlen mit einem Immundefekt-Zentrum Kontakt aufzunehmen.

Tabelle 9: Spezifischer Antikörpermangel. Adaptiert von Orange et al., 2012:

Phänotyp	Impfantwort auf PPV23 (Alter >6 Jahre)	Impfantwort auf PPV23 (Alter <6 Jahre)	Bemerkung
Schwer	≤2 protektive Titer (≥1.3µg/mL)	≤2 protektive Titer (≥1.3µg/mL)	Auch die protektiven Titer sind niedrig-normal
Moderat	<70% der Serotypen protektiv (≥1.3µg/mL)	<50% der Serotypen protektiv (≥1.3µg/mL)	Protektive Titer gegen ≥3 Serotypen
Mild	Fehlen protektiver Titer gegen mehrere Serotypen oder weniger als zweifacher Anstieg in 70% der Serotypen	Fehlen protektiver Titer gegen mehrere Serotypen oder weniger als zweifacher Anstieg in 50% der Serotypen	Zweifacher Anstieg, wenn Impftiter vor Impfung bei <4,4-10,3µg/mL lag
Gedächtnistyp	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten	Initial adäquate Impfantwort auf ≥50% (Alter <6 Jahre) bzw. ≥70% (Alter >6 Jahre) der Serotypen

Es werden zunächst der Einsatz von prophylaktischen Antibiotika empfohlen (Bonilla et al., 2015; *Guidelines for Immunoglobulin Use*. 2nd ed. UK 2011). Der Einsatz einer Immunglobulinersatztherapie wird empfohlen bei:

- (a) sehr häufigen und / oder schwerwiegenden Infektionen;
- (b) deutlichem Nicht-Ansprechen auf die Polysaccharidimpfung (≤ 2 getestete Serogruppen mit spezifischer Konzentration $>1,3\mu\text{g/mL}$);
- (c) starken Nebenwirkungen der Antibiotikaphylaxe; oder
- (d) fehlender klinischer Besserung unter Antibiotikaphylaxe.

Ein spezifischer Antikörpermangel sollte stets Anlass zu einer weiterführenden immunologischen Diagnostik geben, um andere damit einhergehende primäre Immundefekte nicht zu übersehen.

- iii. *Ausgewählte monogenetische PID mit quantitativer und / oder qualitativer Störung der Antikörper:* Zusätzlich zu den aufgeführten Krankheitsgruppen, gibt es weitere primäre Immundefekte bei denen trotz normaler Immunglobulinspiegel ein wahrscheinlicher Nutzen für eine prophylaktische Therapie mit Immunglobulinen besteht (Leung et al., 1988; Sheerin&Buckley, 1991; Sanal et al., 1999; Picard et al., 2011; McKelvie et al., 2014; Gobin et al., 2017; Stentzel et al., 2017).

KERNAUSSAGE 4:

„Bei primären Antikörpermangelerkrankungen mit Hypogammaglobulinämie (Verminderung des IgG-Spiegels) und pathologischer Infektionsanfälligkeit sollte auch bei erhaltener spezifischer IgG-Antwort eine Immunglobulinersatztherapie erwogen werden.“

Expertenkonsensus: Konsens

c. Antikörpermangelerkrankungen mit möglichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

- i. *IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA/IgG-Subklassenmangel:* Zur Therapie des IgG-Subklassenmangels, bei dem eine oder mehrere IgG-Subklassen bei normwertigen Gesamt-IgG und normaler Anzahl an B-Zellen erniedrigt sind, ist die Studienlage unzureichend. Eine Übersicht der Studien befindet sich im Anhang der Langversion als Tabelle C.

KERNAUSSAGE 5:

„Bei isoliertem oder kombiniertem Mangel der IgG1-3-Subklassen mit pathologischer Infektionsanfälligkeit kann nach erfolgreicher Antibiotikaphylaxe eine Immunglobulinersatztherapie erwogen werden.“

Evidenzlevel: 4; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

- ii. *Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters (transient hypogammaglobuliemia of infancy – THI):* Die THI ist eine passagere Verminderung der Immunglobuline im Serum im Kleinkindalter, welche sich im weiteren Verlauf spontan

normalisieren. Die spezifische Antikörperbildung, z.B. nach Impfung, ist normal. Eine Immunglobulinersatztherapie ist in der Regel nicht erforderlich.

d. Antikörpermangelkrankungen mit unwahrscheinlichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

- i. *Selektiver IgA-Mangel:* Der selektive IgA-Mangel stellt keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar.
- ii. *Selektiver IgM-Mangel:* Für den selektiven IgM-Mangel liegen nur kleinere retrospektive Studien mit heterogener Falldefinition vor. Obgleich Patienten mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit auffällig werden können ist der Nutzen einer zusätzlichen Immunglobulinsubstitution umstritten. Die Ableitung einer klaren Empfehlung ist auf Grundlage der aktuellen Daten nicht möglich. Ein selektiver IgM-Mangel sollte stets Anlass zu einer weiterführenden immunologischen Abklärung geben.
- iii. *IgG4-Subklassenmangel:* Für den isolierten IgG4-Subklassenmangel liegen keine Studien zur Beurteilung eines klinischen Nutzens einer Immunglobulinersatztherapie vor. Die molekulare Struktur und die sehr große Spannbreite des Normbereichs sprechen pathophysiologisch gegen eine nicht-redundante Funktion in der Infektionsabwehr. Es handelt sich beim isolierten IgG4-Subklassenmangel um keinen prophylaktisch, insbesondere durch IgG-Substitution behandelbaren Immundefekt.

KERNAUSSAGE 6:

„Bei selektivem IgA-Mangel, selektivem IgM-Mangel oder isoliertem IgG4-Mangel und altersentsprechender spezifischer IgG-Antikörperbildung soll eine Immunglobulinersatztherapie nicht erfolgen.“

Expertenkonsensus: Konsens

e. Antikörpermangelkrankungen mit begleitender Einschränkung der T-zellulären Immunität und unbekannter genetischer Grundlage / combined immunodeficiency (CID):

Bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und zusätzlicher relevanter Einschränkung der T-zellulären Immunität, definiert als mind. 2 der nachfolgenden 3 Punkte:

- (a) Reduktion der CD4-Zellen: <300/μl bei Alter 2-6 Jahre, <250/μl bei Alter 6-12 Jahre, <200/μl bei Alter >12 Jahre;
- (b) verminderter prozentualer Anteil der naiven CD4-Zellen: <25% bei Alter 2-6 Jahre, <20% bei Alter 6-16 Jahre, <10% bei Alter >16 Jahre;
- (c) fehlende T-Zellantwort nach Mitogen- oder TCR-Stimulation;

ist von einem erhöhten Risiko für (opportunistische) Infektionen auszugehen (Bertinchamp et al., 2016). Eine zusätzliche Antibiotikaphylaxe mit TMP/SMX wird empfohlen (siehe Kapitel: Supportive

Maßnahmen- antiinfektiöse Therapie). Eine weiterführende genetische Abklärung zur Einordnung der Erkrankung wird empfohlen. Bei starker Einschränkung der T-zellulären Immunität ist die Betreuung an einem Zentrum mit Erfahrung in allogener Stammzelltransplantation dringend geboten (siehe Tabelle D im Anhang der Langversion).

KERNAUSSAGE 7:

„Bei Antikörpermangelerkrankungen mit zusätzlichem zellulären Immundefekt (X-linked Hyper-IgM Syndrom, kombinierte Immundefekte (CID) etc.) ist eine alleinige Antikörpersubstitution nicht ausreichend. Es soll die Überweisung an ein Zentrum mit Erfahrung in Diagnostik und Behandlung primärer Immundefekte und ggf. Stammzelltransplantation erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.1.3. Durchführung:

Die hier behandelten Applikationsformen und Angaben zur Therapiedurchführung beziehen sich ausdrücklich auf den Einsatz der Immunglobulinpräparate im Rahmen einer Substitutionstherapie. Davon abzugrenzen ist die Anwendung zur Immunmodulation die hier nicht berücksichtigt wird.

KERNAUSSAGE 8:

„Polyvalente Immunglobulinpräparate verschiedener Hersteller können in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig angesehen werden.“

Expertenkonsensus: Konsens

a. Applikationsformen

Es stehen in der Immunglobulinsubstitutionstherapie verschiedene Applikationsformen zur Verfügung.

IVIg: Die intravenöse Immunglobulingabe (IVIg) ist in Deutschland nur für die Gabe unter ärztlicher Aufsicht zugelassen und muss daher in einer mit dieser Therapieform vertrauten Klinik, Ambulanz oder Praxis verabreicht werden.

SCIg: Bei der subkutanen Immunglobulintherapie (SCIg) wird das Immunglobulinpräparat mittels Katheter und Infusionspumpe (oder per Hand als „rapid push“ Verfahren) ins Subkutangewebe von Bauchhaut, Oberschenkel oder Arm infundiert.

fSCIg: Unter „facilitated“/unterstützter subkutaner Immunglobulintherapie (fSCIg) versteht man die subkutane Applikation von Immunglobulinen in Kombination mit zuvor subkutan applizierter rekombinanter Hyaluronidase. Die Gabe erfolgt in Abständen von 2 – 4 Wochen, da Hyaluronidase die subkutane Deponierung größerer Immunglobulin-Mengen als bei alleiniger subkutaner Applikation erleichtert (Wasserman et al, 2012 & 2016a/b).

Beide subkutanen Applikationsformen (SCIg und fSCIG) sind als Heimtherapie zugelassen. Die Immunglobuline werden über die Lymphwege aufgenommen und in das venöse System in die Blutbahn eingeschwemmt. Es zeigte sich unter subkutaner Immunglobulinsubstitution im Vergleich zu IVIg eine Verbesserung der „Health-related quality of life“ (Gardulf et al., 1995; Abrahamsen et al., 1996; Gardulf et al., 2004; Gardulf & Nicolay, 2006; Nicolay et al., 2006; Fasth & Nystrom, 2008, Gardulf et al., 2008). Eine Übersicht über die Studien zur Heimtherapie befindet sich im Anhang (Tabelle F im Anhang der Langversion). Vor Beginn einer Heimtherapie gelten die gleichen Aufklärungspflichten des behandelnden Arztes. Der intramuskulären Gabe (IMiG) wird nicht mehr empfohlen.

KERNAUSSAGE 9:

„Eine intramuskuläre Applikation von polyvalenten Immunglobulinen soll nicht erfolgen.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 10:

„Die subkutane Applikation von polyvalenten Immunglobulinpräparaten als Heimtherapie wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation als gleichwertig wirksam angesehen.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

b. Dosierung und Therapiesteuerung:

Allgemeines: Bei der Beurteilung des Therapieerfolgs unter der Immunglobulinsubstitutionstherapie muss zwischen dem klinischen Ansprechen („biologische Schwelle“) und dem messbaren IgG-Talspiegeln unterschieden werden. Der Talspiegel ist die Serum-Konzentration von IgG, die vor der nächsten Gabe bestimmt wird. Bestimmte minimale Talspiegel sollten zur Gewährleistung einer suffizienten Infektionsprophylaxe nicht unterschritten werden. Der hier verwendete Begriff des Talspiegels ist nach formalen Kriterien bei der SCiG Therapie nicht passend. Aufgrund der häufigen Applikation werden beim Patienten stabile IgG-Spiegel gemessen, so dass jeder Meßzeitpunkt unabhängig vom zeitlichen Abstand zur vorherigen Gabe (bei wöchentlichen Gaben oder häufiger) als „Talspiegel“ bzw. „steady state“ zu betrachten ist.

IVIg: Die klinische Wirksamkeit von intravenös applizierten Immunglobulinen in der Reduktion von Infektionen ist eindeutig belegt (Nolte et al., 1979; Roifman et al., 1987; Bernatowska et al., 1987). Es besteht eine große individuelle Variabilität von Infektionsrate und Immunglobulindosis bzw. IgG-Talspiegel (Lucas et al., 2010). Es gibt ausreichend Evidenz, dass die Dauer und Schwere der Infektionen umgekehrt proportional zur Immunglobulindosis ist und ein Talspiegel von > 4,5 g/L zur Reduktion der bakteriellen Infektionsrate führt (Quinti et al., 2011). Eine Metaanalyse von 2010 zur Inzidenz der Pneumonie in Abhängigkeit des Talspiegels unter IVIg-Therapie zeigte für diese eine 5-fach höhere Inzidenz bei einem Talspiegel von 5 g/L im Vergleich zu Talspiegeln von 10 g/L. Insgesamt ist diese Inzidenz mit 0,113 Pneumonien/Patient/Jahr bei einem Talspiegel von 5 g/L im Vergleich zu 0,023 bei einem Talspiegel von 10g/L sehr gering. Nicht berücksichtigt wurden hier die Rate an unerwünschten Wirkungen sowie die Rate an Infektionen insgesamt (Orange et al., 2010).

Insgesamt zeigt sich eine Vermeidung von Infektionen bei sehr unterschiedlichen Talspiegeln in Abhängigkeit von Komorbiditäten und der Grunderkrankung (z.B. XLA oder CVID) und

unterstützt somit ebenfalls den Stellenwert einer individuellen Dosisfindung. Mögliche Besonderheiten in der Dosis werden weiter unten kommentiert (s.u.). Folgende Angaben wurden nicht in Form einer Kernaussage erstellt, sollten aber über die Kernaussage neun hinaus die Dosierung und Therapiesteuerung erläutern:

Kasten 1: Talspiegel

- Bei Hypo- und Agammaglobulinämie wird eine Anfangsdosis von **mind. 400 mg/kgKG/Monat** empfohlen. Hierunter ist ein Talspiegel zu erreichen, der zu Infektionsfreiheit führt. Die in dieser Leitlinie analysierte Studienlage zeigt, dass unter intravenöser Immunglobulinersatztherapie ein IgG-Serum-Talspiegel von **4,5 g/L nicht unterschritten** werden sollte.
- Das schließt nicht aus, dass **individuell eine Infektionsfreiheit** nur bei höheren Talspiegeln zu erreichen ist. Nach Expertenmeinung kann dieser auch deutlich **über 10 g/L** liegen.
- Der IgG-Spiegel sollte sich nach der Grunderkrankung, dem Lebensalter, Komorbiditäten und der Infektionsanfälligkeit richten.

Es ist die übliche Praxis der Mehrzahl der betreuenden Ärzte von Patienten mit primären Immundefekten in Europa und in den USA mit einer Standarddosis von 400-600mg/kgKG alle drei bis vier Wochen zu beginnen (Hernandez-Trujillo et al., 2012). Das übliche Intervall der IVIG Therapie beträgt 28 Tage. Das Intervall muss – so wie die Dosis – individuell angepasst werden. Sollte es unter den üblichen Abständen zu Infekten kommen, insbesondere wenn diese kurz vor der nächsten geplanten Gabe auftreten, kann eine Erhöhung der Dosis oder Verkürzung des Intervalls auf 21 Tage nötig sein (Rojavin et al., 2016).

Für die Einstellung der Infusionsgeschwindigkeiten verweisen wir auf die jeweiligen Angaben der Hersteller. Es wird allgemein empfohlen, bei einer 10%igen Lösung mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5-1 ml/kgKG/h zu beginnen, da die meisten unerwünschten Wirkungen geschwindigkeitsassoziiert und besonders im Rahmen der ersten Applikationen auftreten. Je nach Verträglichkeit und Präparat kann die Infusionsgeschwindigkeit gesteigert werden.

SCiG und fSCiG: Die SCiG-Applikation folgt einer anderen Pharmakokinetik. Im Gegensatz zum Talspiegel bei der IViG Gabe werden bei SCiG nur geringe Fluktuationen beobachtet, und Tal- und Spitzenspiegel unterscheiden sich nur geringfügig („steady state“). Die Kinetik der fSCiG-Therapie ist mit der Kinetik der IViG-Therapie vergleichbar. Aufgrund des geringeren applizierbaren Volumens pro Injektionsstelle bei der SCiG-Gabe im Vergleich zur IViG-Therapie sind häufigere Gaben erforderlich. Die SCiG Applikation erfolgt je nach Alter, Klinik und Körpergewicht meist 1-2x/Woche, teils auch als tägliche Gaben bzw. Gaben alle 2 Wochen. Es werden üblicherweise Volumina zwischen 10 bis 25 ml pro Injektionsstelle appliziert. Bei Therapiebeginn werden in den ersten Wochen meist 2-3 subkutane Gaben appliziert. Somit kann ein schnelles Anheben der IgG-Werte im Serum unterstützt werden. Alternativ bietet eine IViG-Loading-Dose und anschließende SCiG-Applikation den Vorteil, den Zeitraum zum Erreichen eines ausreichenden Talspiegels zu verkürzen. Nach der Aufsättigungsphase wird eine Erhaltungsdosis von 100-150 mg/kg KG wöchentlich verabreicht.

Bei der fSCIg-Therapie können gemäß Angaben des Herstellers nach einer empfohlenen „ramp-up“ Phase bis zu 600ml appliziert werden pro Injektion appliziert werden. Für weitere Angaben zu Volumina und die Einstellung der Infusionsgeschwindigkeit der Präparate für die SCIg- und fSCIg-Therapie verweisen wir auf die Angaben der jeweiligen Hersteller.

Besonderheiten:

Bei Patienten mit deutlich reduziertem oder deutlich erhöhtem Body Mass Index (BMI) kann insbesondere in der Einstellungsphase oder späteren Umstellungsphase (Wechsel von IVIg auf SCIg oder umgekehrt) ein engmaschigeres Monitoring erforderlich sein. Es wird empfohlen zunächst mit dem adjusted body weight (wenn aktuelles Gewicht > 30% des idealen Körpergewichts) bzw. idealem Körpergewicht zu rechnen und die IgG-Dosis im Verlauf entsprechend der Klinik und des IgG-Spiegels anzupassen (Hodkinson et al., 2015; Berger et al., 2011; Khan et al., 2011; Shapiro, 2013). Letztlich muss die Dosisfindung in Abhängigkeit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit erarbeitet werden.

KERNAUSSAGE 11:

„Die Immunglobulin-Dosis für Patienten mit Adipositas soll initial mit dem idealen bzw. adjusted body weight kalkuliert werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

c. Therapieumstellung:

In der Praxis kommt es nicht selten vor, dass Patienten die Applikationsform der Immunglobulintherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Auswirkungen auf den Alltag und das Schul- bzw. Berufsleben wechseln möchten (Bienvenu et al., 2016). Um eine maximale Compliance für die lebenslange Therapie gewährleisten zu können, sollten Patienten regelmäßig zur Zufriedenheit mit der laufenden Therapieform befragt werden. Nach Optimierung von praktischen Aspekten der Therapie (Infusionsvolumen, Infusionsgeschwindigkeit, Nadellänge, Art des Katheters etc.) sollte auch eine Umstellung der Applikationsart erwogen werden. Patienten sollten stets auf die Möglichkeit einer strukturierten Patientenschulung hingewiesen werden (siehe Abschnitt IV.3.4: weitere supportive Maßnahmen). Bei Untersuchungen zur Umstellung von IVIg zu SCIg wurden teils die Notwendigkeit höherer Dosen, teils vergleichbarer Dosen ermittelt (Ochs et al., 2006; Gardulf et al., 2006; Jolles et al., 2011; Niebur et al., 2015). Wir empfehlen wir zunächst einen Umrechnungsfaktor von 1:1 und entsprechende klinische und laborchemische Kontrolle des IgG-Spiegels im Verlauf (siehe auch Langversion der Leitlinie).

KERNAUSSAGE 12a:

„Die Einleitung einer Immunglobulinersatztherapie soll mit einer Dosis von mindestens 400 mg/kgKG/Monat polyvalenter Immunglobuline i.v. oder s.c. erfolgen.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 12b:

„Die Dosis der intravenösen Immunglobulinersatztherapie (IVIg) sollte bei 0,4 - 0,6 g/kg KG/Monat liegen. Die Erhaltungsdosis sollte für Jeden Patienten in Abhängigkeit von der individuellen Infektionsanfälligkeit ermittelt werden. Der IgG-Talspiegl soll unter intravenöser Immunglobulinersatztherapie 4,5g/L nicht unterschreiten.“

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 12c:

„Die Dosis der subkutanen Immunglobulinersatztherapie (SCIg) sollte bei 0,4 – 0,6 g/kg KG/Monat liegen. Die Erhaltungsdosis sollte für jeden Patienten in Abhängigkeit von der individuellen Infektionsanfälligkeit ermittelt werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

5. Monitoring und Management unerwünschter Wirkungen:

Es empfiehlt sich die Betreuung an einem qualifizierten Zentrum oder einer Praxis mit immunologisch erfahrenen Ärzten und Pflegepersonal, um unerwünschte Wirkungen erkennen und behandeln zu können. Eine Fortführung der Therapie unter Betreuung des Facharztes oder Kinderarztes als Heimtherapie (s.o.) ist erstrebenswert, um Patientenwege zu reduzieren. Im Verlauf des ersten Jahres der Immunglobulinsubstitutionstherapie wird nach erfolgreicher Einstellung auf den angestrebten IgG-Zielspiegel eine Kontrolle des IgG-Talspiegels alle drei Monate, danach mindestens alle sechs Monate empfohlen. Prinzipiell können unerwünschter Wirkungen sowohl bei der IVIg als auch bei der SCIg Gabe vorkommen, wobei die subkutane Applikationsweise deutlich weniger systemische unerwünschte Wirkungen hervorruft (Gardulf et al., 1991; Gardulf, et al., 1995; Gardulf, 2007). Komplikationen der SCIg Therapie ergeben sich meist in Form von lokalen Reaktionen im Subkutangewebe (Ochs, 2006).

a. Transfusionsreaktionen:

Unerwünschter Wirkungen im Rahmen der Immunglobulinsubstitution treten selten auf (Ochs et al., 1980; Steele et al., 1987; Zuhrie et al., 1995; Schiff et al., 1997, Wolf et al., 2003; Ballow et al., 2002). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen im Rahmen der Immunglobulinersatztherapie sind milde transfusionsassoziierte Nebenreaktionen, welche oft in unmittelbarem Zusammenhang mit der Transfusionsgeschwindigkeit stehen, so dass die Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen unter IVIg-Therapie alleine durch eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bzw. 15-30-minütiges Stoppen der Infusion reversibel sind. Sehr selten kann es auch zu schweren systemischen Reaktionen kommen (Sofortreaktionen: binnen Minuten nach Infusionsbeginn; Spätreaktionen: binnen Stunden bis Tage nach der Infusion). Beim Auftreten schwerer Reaktionen werden diese in Analogie zu anderen Anaphylaxien behandelt. Sollten Patienten die IVIg-Therapie nur nach vorheriger Prämedikation vertragen, so sollte eine Umstellung als SCIg-Therapie erwogen werden. Eine Übersicht über die häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Immunglobulintherapie gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: unerwünschte Wirkungen:

Lokale (unerwünschte) Wirkungen	Systemische unerwünschte Wirkungen
Schwellung	Müdigkeit
Rötung	Myalgien
Induration	Fieber/Schüttelfrost
Juckreiz	Übelkeit/Erbrechen
	Abdominelle Beschwerden (Krämpfe)
	Diarrhoe
	Dyspnoe
	Rückenschmerzen

b. Hämolyse:

Die in den Immunglobulinpräparaten enthaltenen Isohämagglutinine können Fälle von IVIg-assoziierten Hämolysen verursachen (Desborough et al., 2014; Quinti et al., 2015). Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z.B. A, B, D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie z. B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) beeinträchtigen.

c. Anti-IgA-Antikörper:

Eine transfusionsassoziierte anaphylaktoide Reaktion ausgelöst durch patienteneigene Anti-IgA-Antikörper gilt als sehr seltene unerwünschte Wirkung einer Immunglobulinsubstitution (Vyas et al., 1969; Burks et al., 1986; Björkander et al., 1987; Eijkhout et al., 2003). Für Details verweisen wir auf die Langversion. Einige Hersteller geben das Vorhandensein von anti-IgA-Antikörpern als Kontraindikation für eine intravenöse Immunglobulinersatztherapie an. Ein vorheriges routinemäßiges Screening auf Anti-IgA-Antikörper erscheint aufgrund der o.g. unklaren Signifikanz nicht sinnvoll. Alle Patienten sollten bei der ersten intravenösen Infusion oder bei Infusionen nach einem therapiefreien Intervall von mehr als drei Monaten entsprechend beobachtet werden und alle Maßnahmen zur zügigen Intervention bei Unverträglichkeit müssen vorhanden sein. Patienten, welche unter IVIg-Therapie anaphylaktisch reagieren, sollten auf die subkutane Therapieform umgestellt werden. Liegt eine behandlungsbedürftige Hypogammaglobulinämie vor, so stellt ein vollständiger IgA-Mangel keine Kontraindikation für eine Immunglobulinsubstitutionstherapie dar.

d. Transmission von Pathogenen:

Die Immunglobulinapplikation als Übertragung eines menschlichen Blutproduktes birgt ein Risiko der Transmission infektiöser Pathogene. Infolge der Einführung von Good Manufacturing Practice (GMP) und Vorgaben der Behörden konnte eine Übertragung von Pathogenen seit über 20 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden.

e. Weiteres:

Produkte mit Maltose können in der Blutzucker-Messung zu falsch erhöht gemessenen Werten führen, so dass empfohlen wird diese bei Patienten mit Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus nicht zu verwenden. Die Verabreichung von Immunglobulinen kann zu falsch positiven Testergebnissen bei Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann Wochen nach der Infusion des Produkts andauern. Darüber hinaus kann es insbesondere bei Präparaten, welche den Stabilisator Saccharose verwenden zu einer akuten Nierenschädigung kommen. In seltenen Fällen kann es bei (vorbestehender Herzinsuffizienz) zur Volumenbelastung und zu thrombembolischen Ereignissen (aktivierter Faktor XI, hoher Natrium-Gehalt) sowie zum Hyperviskositätssyndrom kommen. Auch das Bild der aseptischen

Meningitis ist beschrieben worden. Die Gefahr dieser unerwünschten Wirkungen ist insbesondere bei der Hochdosis-Immunglobulingabe (1-2 g/kg KG) erhöht, nur selten kommen diese unerwünschten Wirkungen bei reiner Substitutions-Indikation der IVIg zum Tragen (Brennan et al., 2003). Eine ausreichende Hydratation wird empfohlen, bei Risikopatienten sollte präferentiell eine 5% IVIg-Lösung verwendet werden. Eine erhöhte Rate an infusionsassoziierten unerwünschten Wirkungen wurde in Zusammenhang mit bestehenden Infektionen gesehen, so dass dann eine langsame Infusionsgeschwindigkeit empfohlen wird (Brennan et al., 2003). Eine Übersicht der Studien zu unerwünschten Wirkungen befindet sich im Anhang der Langversion (Tabelle N).

Folgende Empfehlungen waren Bestandteil der ersten Konsensuskonferenz (2011), wurden nicht in Form einer Kernaussage verfasst, sollten jedoch beim Management unerwünschter Wirkungen beachtet werden:

Kasten 2: unerwünschte Wirkungen

- Unabhängig von der Applikationsart muss bei Auftreten unerwünschter Wirkungen die Infusion sofort unterbrochen werden.
- Bei milden unerwünschten Wirkungen kann die Infusion mit verminderter Geschwindigkeit fortgesetzt werden.
- Je nach Ausmaß der unerwünschten Wirkung finden Paracetamol, Antihistaminika, Steroide, kreislaufunterstützende Medikamente Anwendung.
- Einer äußerst seltenen anaphylaktischen Reaktion sollte gemäss der Leitlinie zur „Therapie anaphylaktischer Reaktionen“ (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-025.html.de) ggf. durch die Applikation von Antihistaminika, Glucokortikoiden, Volumengabe sowie bei hämodynamischer Beeinträchtigung (Stadium III oder IV) mit Katecholaminapplikation (Adrenalin/Epinephrin) entgegengewirkt werden.
- Es wird empfohlen, bei dem Auftreten einer jeden unerwünschten Wirkung Kontakt zu einem in der Behandlung von Patienten mit Immundefekten erfahrenen Arzt aufzunehmen.
- Bei schwerer unerwünschter Wirkung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Folgeinfusion zunächst sehr langsam gewählt werden. Weiterhin ist eine Prämedikation mit Steroiden zu empfehlen.
- Bei wiederholten unerwünschten Wirkungen können eine Umstellung der Applikationsart (z.B. von IVIg zu SCIg) oder ein Wechsel des Präparates erforderlich sein.

KERNAUSSAGE 13a:

„Die Überwachung des klinischen Verlaufs sowie des Serum-IgG-Talspiegels sollen im Verlauf des ersten Jahres der Immunglobulinsersatztherapie alle drei Monate, danach bei stabilen IgG-Talspiegeln mindestens alle sechs Monate erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 13b:

„Patienten sollen regelmäßig klinisch kontrolliert werden und mindestens regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Leber- und der Nierenwerte erhalten.“

Expertenkonsensus: Konsens

IV.2. Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen:

Bei einer Gruppe von Patienten mit Antikörpermangelkrankung steht neben der Prophylaxe und Therapie von Infektionen auch das Management nicht-infektiöser Manifestationen im Vordergrund. Insbesondere bei Patienten mit CVID ist die Rate von zusätzlichen Autoimmunerkrankungen hoch (ca. 20-30%), wobei dies gemäß den Daten der ESID und USIDNET Register vor allem Immundefizienzen, also Immundefizienz mit Thrombozytopenie (ITP), autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) und seltener auch Autoimmun-Neutropenien betrifft (Gathmann et al., 2014; Feuille et al., 2018). In vielen Fällen werden Patienten mit CVID noch vor der Diagnosestellung durch das Auftreten einer AIHA oder ITP auffällig (Michel et al., 2004; Wang & Cunningham-Rundles, 2005; Seve et al., 2008). Gleichmaßen stellen Lymphoproliferation, granulomatöse Läsionen, insbesondere die granulomatös-lymphozytäre interstitielle Lungenerkrankung (GLILD) sowie gastrointestinale Manifestationen häufige nicht-infektiöse Erkrankungsmanifestationen bei Patienten mit CVID dar.

IV.2.1: Immundefizienzen bei CVID:

Es liegen keine kontrollierten, randomisierten Studien für die Behandlung von Immundefizienzen bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen vor. Die Behandlungsansätze orientieren sich daher an den Empfehlungen der hämatologisch-onkologischen Fachgesellschaften (Matzendorff et al., 2018; Lambert et al., 2017; Barcellini 2015). Es besteht ein hohes Rezidivrisiko. Eine ausführlichere Darstellung der verfügbaren Daten sowie eine tabellarische Übersicht der Publikationen zu Immundefizienzen bei primären Antikörpermangelkrankungen befindet sich im Anhang der Langversion als Tabelle I. Die vorliegenden Daten sprechen in der Summe für eine Erstlinientherapie mit Steroiden, wobei in den meisten Fällen die orale Glukokortikoidgabe ausreichend zu sein scheint. Bei Nicht-Ansprechen auf Steroide oder hochdosierte Immunglobuline, spricht die aktuelle Datenlage für den präferentiellen Einsatz von Rituximab als erste Zweitlinientherapie (Gobert et al., 2011; Kim et al., 2007). Auch nach Gabe von Rituximab kann es zu erneuten Rezidiven kommen. Die Indikation zur Splenektomie sollte zurückhaltend gestellt werden. Der klinische Nutzen von TPO-Rezeptorantagonisten wurde bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen nur in Einzelfällen untersucht (Carrabba et al., 2016; Gobert et al., 2011). Es ist zu beachten, dass nicht alle erwähnten Medikamente eine Zulassung für die Therapie der Immundefizienzen haben (siehe Tabelle J im Anhang der Langversion).

KERNAUSSAGE 14a:

„Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen und Autoimmun-Zytopenien (Immundefizienz mit Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neutropenie) sollten gemeinsam mit einem (pädiatrischen) Hämatologen/Onkologen betreut werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 14b:

In der Erstlinientherapie der ITP und AIHA sollten Steroide und bei schwerer Ausprägung zusätzlich hochdosiert Immunglobuline zum Einsatz kommen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.2.2: Pulmonale Manifestationen:

Chronische Lungenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit CVID (Chapel et al., 2008; Touw et al., 2010; Resnick et al., 2012) sowie bei anderen Formen primärer Antikörpermangelkrankungen (Schussler et al., 2016). Pulmonalen Manifestationen haben einen negativen Effekt auf das Überleben von Patienten mit CVID (Bates et al., 2004). Neben Bronchiektasen sind interstitiellen Lungenerkrankungen mit granulomatösen und/oder lymphozytären Läsionen der Lunge (GLILD: granulomatous lymphocytic interstitial lung disease) die häufigsten pulmonalen Manifestationen. In zwei prospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit CVID wurde beobachtet, dass Patienten mit Bronchiektasen höhere Immunglobulindosen benötigen, um den angestrebten IgG-Zielspiegel zu erreichen als Patienten ohne Bronchiektasen (de Gracia et al., 2004; Lucas et al., 2010). Bei vergleichbaren IgG-Talspiegeln erlitten Patienten mit Bronchiektasen nicht häufiger Infektionen als Patienten ohne Bronchiektasen (Lucas et al., 2010). Ob Patienten mit Bronchiektasen allgemein von höheren IgG-Talspiegeln profitieren kann nicht sicher beantwortet werden und muss individuell entschieden werden (de Gracia et al., 2004). Es ist derzeit unklar, ob Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen höhere Immunglobulindosen benötigen (Lucas et al., 2010; Maglione et al., 2015). In einigen Fallberichten wurde unter alleiniger Immunglobulingabe ein therapeutisches Ansprechen von interstitiellen Lungenerkrankungen bei Patienten mit CVID beschrieben (Arish et al., 2006; Hasegawa et al., 2017).

a) Bronchiektasen:

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen von Bronchiektasen empfiehlt sich die Durchführung einer CT Thorax-Untersuchung, da mit dem konventionellen Röntgen Thorax diese in mehr 60% der Fälle übersehen werden können (Thickett et al., 2002).

Management: Hauptziele des Managements von Bronchiektasen sind das Verhindern bzw. Behandeln akuter und chronischer Atemwegsinfektionen, eine Verbesserung der mukoziliären Clearance und damit eine Stabilisierung der Lungenfunktion und –struktur. Es wird empfohlen bei Patienten mit Bronchiektasen alle 3 bis 6 Monate eine mikrobiologische Kontrolle der Atemwegssekrete durchzuführen. Die kalkulierte Antibiotikatherapie der akuten Exacerbationen sollte sich an den vorherigen mikrobiologischen Befunden orientieren und im Verlauf zügig gemäß des aktuellen Antibiogramms umgestellt werden. Entsprechend der ERS-Guideline ist bei Exacerbationen eine Antibiotikatherapiedauer von 14 Tagen zu empfehlen (Polverino et al. 2017).

In vielen Fällen lässt sich eine chronische Besiedlung mit z.B. *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* oder *Enterobacteriaceae* nachweisen. Insbesondere der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* geht mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einher (Loebinger et al., 2009; Martin et al., 2015), so dass beim erstmaligen bzw. erneuten (wenn keine dauerhafte Besiedlung vorliegt) Nachweis eine Eradikationsversuch erfolgen sollte (siehe Leitlinie der European Respiratory Society). Weitere Therapieoptionen bei Patienten mit Bronchiektasen umfassen (antiinflammatorische) Antibiotikaprophylaxe, Schutzimpfungen, Bronchodilatation und Atemtherapie bzw. Sekretmanagement (siehe Abschnitte IV.3.1 bis IV.3.3). Bei Patienten mit Non-CF-Bronchiektasen wurden unter der 6 bis 12-monatigen Gabe von Azithromycin bzw. Erythromycin eine Reduktion der Exacerbationsrate, der Sputumproduktion und eine allgemeine Symptomverbesserung beschrieben (Fan et al., 2015; Wong et al., 2012; Altenburg et al., 2013; Serisier et al., 2013). Dem gegenüber steht die erhöhte Rate und lange Persistenz von Makrolid-Resistenzen, Herzrhythmusstörungen und gastrointestinalen Nebenwirkungen (Altenburg et al., 2013). Die ERS empfiehlt bei >3 Exacerbationen im Jahr eine ergänzende Dauerprophylaxe mit Azithromycin (250mg täglich oder 250-500mg 3x/Woche). Vor Beginn einer Prophylaxe mit Makrolidantibiotika sollte eine

Untersuchung auf atypische Mykobakterien erfolgen. Regelmäßige Kontrollen der QT-Zeit sind erforderlich.

b) Interstitielle Lungenerkrankungen:

Diagnostik: Aktuelle Untersuchungen zufolge sind ca. 10-30% der Patienten mit CVID von granulomatösen-lymphozytären interstitiellen Lungenveränderungen (GLILD: granulomatous lymphocytic interstitial lung disease) betroffen (Rao et al., 2015). Diese pulmonalen Manifestationen haben einen negativen Effekt auf das Überleben von Patienten mit CVID (Bates et al., 2004).

Die Diagnosestellung beruht primär auf klinischen und radiologischen Auffälligkeiten, während in der histopathologischen Beurteilung eine Reihe unterschiedlicher Diagnosen unter dem Terminus GLILD zusammengefasst werden. Diese Heterogenität erschwert die Erstellung genereller Empfehlungen.

Zur frühzeitigen Erfassung interstitieller Lungenveränderungen sollte jährlich eine Bodyplethysmographie inklusive Messung der Diffusionskapazität erfolgen. Die regelmäßige Durchführung von CT Thorax-Untersuchungen als Routinekontrolle wird nicht empfohlen und sollte nur bei klinischen bzw. lungenfunktionellen Auffälligkeiten erfolgen. Alternativ ist die Durchführung eines Lungen-MRTs möglich (Militio et al., 2015). Patienten mit granulomatösen Läsionen sollten auf das Vorliegen monogenetischer Erkrankungen untersucht werden (Steele et al., 2016).

Management: Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien für die immunsuppressive Therapie von granulomatösen-lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankungen (GLILD) bei Patienten mit CVID. Tabelle L im Anhang der Langversion gibt eine aktuelle Übersicht über die veröffentlichten Fälle. Die aktuelle Datenlage ermöglicht keine eindeutige Empfehlung. Im Sinne einer ausgewogenen Risiko-Nutzen-Abwägung sollte die Erstlinientherapie mit Steroiden begonnen werden. Für die Zweitlinientherapie liegen nur vereinzelte Fallberichte vor, die häufigste Therapiekombination mit klinischem Ansprechen besteht aus Rituximab plus Azathioprin oder Mycophenolat. Eine Therapie der interstitiellen Lungenerkrankungen bei CVID sollte prinzipiell nur bei klinischen Beschwerden, eingeschränkter Lungenfunktion oder Progress in der Bildgebung erfolgen, da viele Patienten über Jahre stabile Verläufe haben (42% in der Studie von Boursiquot et al., 2013). Die Betreuung von Patienten mit pulmonalen Manifestationen erfordert eine umfassende pulmonologische Abklärung und Verlaufskontrolle und sollte stets in enger Absprache mit einem Pneumologen erfolgen.

KERNAUSSAGE 15a:

„Patienten mit CVID sollen bei Diagnosestellung eine Bodyplethysmographie inklusive Messung der Diffusionskapazität erhalten, welche jährlich kontrolliert werden soll. Insbesondere erwachsene Patienten sollten zusätzlich initial eine Schnittbildgebung des Thorax erhalten.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 15b:

„Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen sollten gemeinsam mit einem internistischen bzw. pädiatrischen Pneumologen betreut werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 15c:

„Patienten mit Bronchiektasen sollten regelmäßige mikrobiologische Sputumuntersuchungen erhalten.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.2.3: Granulomatöse Läsionen können auch extrapulmonal auftreten und werden bei Patienten mit CVID insbesondere in der Leber, Milz, Lymphknoten und der Haut, aber auch im ZNS und Knochenmark gefunden (Boursiquot et al. 2013). Histopathologisch kommen die Läsionen als Sarkoidose-ähnliche („sarcoid-like“), epitheloidzellige, nicht-verkäsende Granulome zur Darstellung.

Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien für die Therapie von extrapulmonalen granulomatösen Läsionen bei Patienten mit CVID. Eine Übersicht der Publikationen zur Therapie von granulomatösen Erkrankungen bei Patienten mit CVID befindet sich in der Langversion im Anhang als Tabelle M. Zusammenfassend kann aus den aktuellen Daten für extrapulmonale granulomatöse Läsionen keine eindeutige Therapieempfehlung abgeleitet werden. Das Auftreten von granulomatösen-(lymphozytären) Organläsionen sollte stets Anlass für eine weiterführende immunologische und genetische Abklärung sein. Die Therapieplanung sollte stets in Absprache mit einem Immundefektzentrum erfolgen.

IV.2.4: Weitere Manifestationen:

Malignome: Insbesondere Patienten mit CVID haben ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen (Cunningham-Rundles et al., 1987; Mellemkjaer et al., 2002; Vajdic et al., 2010). In einer aktuellen Kohortenstudie waren gastrale Adenokarzinome die häufigste Ursache der Mortalität bei Patienten mit CVID (Pulvirenti et al., 2018). Zur frühzeitigen Erfassung von lymphoiden Malignomen sollten Patienten für das Vorliegen persistierender Lymphknotenschwellungen sensibilisiert werden. Bei jeder Untersuchung sollte gezielt nach B-Symptomen gefragt und nach Lymphknotenvergrößerungen, Splenomegalie oder Blutbildveränderungen gefahndet werden.

Gastrointestinale Manifestationen: Aufgrund des vermehrten Auftretens von gastrointestinalen Manifestationen wie Autoimmungastritis, Zöliakie, chronischer Diarrhoe oder nodulären lymphatischen Hyperplasien (NLH), empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit CVID eine initiale Diagnostik zur Bestandsaufnahme und weitere Verlaufskontrollen. Bei Patienten mit CVID sollte bei Diagnosestellung eine ÖGD, bei Zeichen der Enteropathie (chronische Diarrhoe, Gewichtsverlust etc.) zusätzlich eine Koloskopie erfolgen. Folgeuntersuchungen erfolgen in Abhängigkeit der histopathologischen Befunde (Dhalla et al., 2011). Es empfiehlt sich die jährliche Bestimmung von Vitamin B12 zur Beurteilung einer etwaigen Autoimmungastritis, sowie die jährliche non-invasive *Helicobacter pylori* Testung (Stuhl-Ag, C13-Atemtest). Auch bei Patienten mit granulomatösen Erkrankungen oder nodulären lymphatischen Hyperplasien des Kolons sind regelmäßige Folgeuntersuchungen angeraten. Es sei an dieser Stelle erneut auf die Schwierigkeiten der serologischen Diagnostik hingewiesen, dies betrifft auch die Fragestellung nach Transglutaminase-IgA-Antikörpern bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie oder auch bei selektiven IgA-Mangel. Bei gastrointestinalen Symptomen sollten Komplikationen wie Malabsorption und damit verbundene Vitaminmangelsituationen möglichst rasch erkannt und therapiert werden. Bei chronischer Diarrhoe sollten frühzeitig Stuhluntersuchungen auf Erreger und Resistenzen durchgeführt werden, evtl. kann es erforderlich sein, endoskopisch seltene Erreger wie z.B. *Giardia lamblia* nachzuweisen.

KERNAUSSAGE 16a:

a) „Patienten mit hepatologisch-gastrointestinalen Manifestationen sollten gemeinsam mit einem internistischen bzw. pädiatrischen Hepatologen/Gastroenterologen betreut werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 16b:

„Bei Diagnosestellung des CVID sollen alle Patienten eine Sonographie des Abdomens erhalten, welche jährlich wiederholt werden soll. Bei entsprechender klinischer Symptomatik sollen eine Ösophagogastroduodenoskopie und / oder Koloskopie erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.2.5: Therapie ausgewählter monogenetischer Erkrankungen:

- a) APDS I und II: APDS (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome) wird durch autosomal-dominante „gain of function“ Mutationen der Gene *PI3KCD* (APDS I) oder *PI3KR1* (APDS II) ausgelöst (Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a; Angulo et al., 2014; Deau et al., 2014). Klinisch dominieren vor allem eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, Bronchiektasen, EBV-Virämie, Lymphadenopathien und Hepatosplenomegalien sowie Autoimmunerkrankungen. Ca. 50% aller Patienten präsentieren sich mit einer Hypogammaglobulinämie oder erfüllen die formalen Kriterien der CVID Definition. Es liegen derzeit noch keine Daten von randomisiert kontrollierten Studien vor. Die bisherigen Beobachtungen weisen auf einen möglichen klinischen Nutzen von Rapamycin in der Behandlung von Lymphoproliferationen bei Patienten mit APDS hin. Die Betreuung der Patienten sollte stets durch ein Immundefekt-Zentrum erfolgen.
- b) CTLA4-Defizienz: CTLA4-Defizienz (cytotoxic T lymphocyte antigen-4): Es handelt sich um krankheitsverursachende, autosomal-dominant vererbte „loss of function“ Mutationen im Gen *CTLA4* (Schubert et al., 2014). Bei 84% der Patienten zeigt sich eine Hypogammaglobulinämie. Neben der erhöhten Infektionsanfälligkeit imponieren klinisch Lymphoproliferationen (73%), Autoimmunzytopenien (62%) und Zeichen der Immundysregulation unter Mitbeteiligungen der Atemwege des ZNS, des Gastrointestinaltraktes sowie kutane Läsionen. In der bisher größten Übersicht befanden sich 55/88 Patienten (63%) unter regelmäßiger Immunglobulinsubstitution (Schwab et al., 2018).

Es liegen keine Daten aus randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studien vor. Die vorhandenen Daten konnten bei nachgewiesener CTLA4-Defizienz ein gutes Ansprechen unter CTLA4-Fusionproteinen zeigen, auch unter Rapamycin konnte bei der Mehrzahl der Patienten ein klinisches Ansprechen beobachtet werden. Die Betreuung der Patienten sollte stets durch ein Immundefekt-Zentrum erfolgen. Ob die Therapie mit CTLA4-Fusionsproteinen oder Rapamycin langfristig Lymphoproliferation und Autoimmunphänomene in den betroffenen Patienten verhindern kann, muss in prospektiven Studien mit größeren Kohorten noch gezeigt werden.

- c) LRBA-Defizienz: LRBA-Defizienz (LPS-responsive beige-like anchor protein): Autosomal-rezessiver Erbgang (Lopez-Herrera et al., 2012). Neben pathologischer Infektionsanfälligkeit ist das Krankheitsbild vor allem durch Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation und Enteropathien (chronisch entzündliche Darmerkrankungen geprägt). In der größten Kohortenstudie befanden sich 7/17 (41%) unter regelmäßiger Immunglobulinsubstitution (Gamez-Diaz et al., 2016). Aus den vorliegenden Daten lassen sich derzeit keine eindeutigen therapeutischen Empfehlungen ableiten. Die Betreuung der Patienten mit CTLA4-Defizienz sollte stets durch ein Immundefekt-Zentrum erfolgen.

Für detailliertere Angaben zu den bisherigen Studien zu APDS, CTLA-4- und LRBA-Defizienz verweisen wir auf die Langversion der Leitlinie.

IV.3.1: Weitere Maßnahmen – Therapie mit Antiinfektiva:

Zur Antiinfektivtherapie und –prophylaxe bei Antikörpermangelsyndromen gibt es keine kontrollierten klinischen Studien. Die Empfehlungen repräsentieren hier Expertenmeinungen und die Erfahrung aus den Empfehlungen zur Antiinfektivtherapie bei Patienten mit andersartigen Immundefekten. Derzeitige Expertenmeinung dieser Konsensgruppe ist, dass im Bedarfsfall einer umgehenden empirischen antimikrobiellen Therapie größere Bedeutung zukommt als der antimikrobiellen Chemoprophylaxe.

Bei Verdacht auf Infektionen wird aufgrund der eingeschränkten oder fehlenden eigenen Antikörperproduktion der Patienten eine infektions-serologische Diagnostik nicht empfohlen. Sofern möglich sollten kulturelle oder molekularbiologische Verfahren zum Einsatz kommen. Milde Infektionen bedürfen keiner sofortigen Antibiotikatherapie. Es sollten stets eine ergänzende Laboruntersuchung und mikrobiologische Erregerdiagnostik angestrebt werden.

Bei Antikörpermangelkrankungen mit zusätzlicher Einschränkung der zellulären Immunität (z.B. CID, HIGM bei Mutation in CD40 (L)), ist eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe gegen opportunistische Erreger indiziert (Levy et al., 1997). In Analogie zu Patienten mit HIV wird eine solche Prophylaxe mit TPM/SMX 3x/Woche bei Werten der CD4+-Zellen von <200/μl bzw. <15% d. Lymphozyten empfohlen. Daten aus Frankreich weisen auf die Bedeutung der naiven CD4+-Zellen hin, bei deren Verminderung auf <20/μl ebenfalls ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen besteht (Bertinchamp et al., 2016). Bei Patienten mit Agammaglobulinämie oder CVID und persistierenden häufigen Infektionen unter Immunglobulinersatztherapie mit einem IgG-Spiegel > 10g/l (bei Agammaglobulinämie) bzw. > 8g/l (bei CVID) kann die tägliche Gabe von TMP/SMX erwogen werden (Aguilar et al., 2014). Die übliche Dosis sollte bei 6-8mg/kg KG, aufgeteilt in zwei Tagesdosen liegen. Voraussetzung für die Einleitung einer Antibiotikaprophylaxe sollte der klar dokumentierte Nachweis rezidivierender bakterieller Infektion sein. Für den Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe bei Patienten mit klinisch bedeutungsvollen Bronchiektasen und häufigen Exacerbationen verweisen wir auf den Abschnitt IV.2.2a.

KERNAUSSAGE 17a:

„Kommt es bei primären Antikörpermangelkrankungen trotz Immunglobulinersatztherapie zu bakteriellen Infektionen, soll eine kalkulierte ggfls. verlängerte antimikrobielle Therapie erfolgen. Ein Erregernachweis mit Resistenzbestimmung soll angestrebt werden. Eine Antikörperbestimmung zur Erregerdiagnostik sollte in der Regel nicht erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 17b:

„Bei Patienten mit klinisch relevanten Bronchiektasen und häufigen Exacerbationen trotz adäquater Immunglobulinsersatztherapie kann eine ergänzende kontinuierliche antimikrobielle Therapie erwogen werden.“

Evidenzlevel: 3; Empfehlungsgrad: O (starker Konsens)

IV.3.2: Impfungen:

Für die einzelnen Empfehlungen verweisen wir auf die kürzlich veröffentlichten Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen bei primären Immundefekten (Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:1034–1051).

IV.3.3: Atemphysiotherapie / Physiotherapie / Inhalative Therapie:

Eine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich physiotherapeutischer Maßnahmen ist aufgrund von fehlenden klinischen Studien an immundefizienten Patienten nicht möglich. In den aktuellen ERS (European Respiratory Society) Guidelines zum Management von Bronchiektasen bei Erwachsenen (Polverino et al., 2017) wird insbesondere für Patienten mit chronisch produktivem Husten und / oder für Patienten mit Schwierigkeiten beim Abhusten der Einsatz von Atemphysiotherapie mit dem Ziel der verbesserten airway clearance empfohlen. Bei Belastungsluftnot sollte regelmäßiger Lungensport (pulmonary rehabilitation) angeboten werden (Lee A.L., et al., 2014; Zanini et al., 2015; Lee A.L., et al., 2016; Polverino et al., 2017). In den Guidelines der BTS (British Thoracic Society) für non-CF-Bronchiektasen werden für Kinder und Erwachsene weitere Maßnahmen, wie spezielle Atemtechniken, (oszillierende) PEP-Therapie (positive expiratory pressure), Lagerungsdrainage und forcierte Ausatemtechniken sowie autogene Drainage empfohlen (Pasteur et al., 2010). Der Einsatz von langwirksamen bronchodilatatorischen Inhalativa sollte insbesondere Patienten mit lungenfunktionell nachgewiesener Obstruktion bzw. Patienten mit Belastungsluftnot empfohlen werden. Der Einsatz kurzwirksamer bronchodilatatorischer Inhalativa wird vor der Atemphysiotherapie und vor der inhalativen Sekretolysetherapie (mit hypersaliner Kochsalzlösung) empfohlen. Aufgrund der besseren Wirksamkeit sollten erst danach etwaige inhalative Antibiotika verabreicht werden. Ein routinemäßiger Einsatz von Bronchodilatoren bei beschwerdefreien Patienten ist nicht empfohlen.

KERNAUSSAGE 18a:

„Atemphysiotherapie soll frühzeitig bei Bronchiektasen mit Sekretretention begonnen werden.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 18b:

„Körperliche Trainingstherapie ggfls. Lungensport soll allen Patienten mit Bronchiektasen und Belastungsluftnot angeboten werden.“

Evidenzlevel: 1; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

IV.3.4: Weitere supportive Maßnahmen:

Die Erkrankung an einem primären Immundefekt bringt für die Betroffenen viele Veränderungen mit sich und kann trotz umfangreicher therapeutischer Maßnahmen auf unterschiedlichen Wegen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen (Gardulf et al., 2004 & 2007; Nicolay et al., 2006; Fasth & Nyström 2008; Soresina et al., 2009; Espanol et al., 2014; Tabolli et al., 2014; Titman et al., 2014; Jiang et al., 2015; Bryan et al., 2016; Rider et al., 2017; Kearns et al., 2017; Barlogis et al., 2018). Eine etwaige begleitende psychologische Betreuung sollte für die Patienten individuell geprüft werden (Kuburovic et al., 2014; Campbell et al., 2018). Der Nutzen der Immunglobulinersatztherapie in der Behandlung von Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen ist unumstritten. Dennoch kann es in schwierig sein, die Motivation und Compliance für diese lebenslange Therapieform stets aufrecht zu halten. Mögliche Belastungen oder Nebenwirkungen der dauerhaften Therapie sollten durch den betreuenden Arzt regelmäßig aktiv angesprochen werden (Jones et al., 2018; Pasquet et al., 2017). Für eine möglichst hohe Lebensqualität und Patientenzufriedenheit kann es erforderlich sein, verschiedene Applikationsformen zu versuchen (Espanol et al., 2014; Bienvenu et al., 2016).

Der Kontakt zu Selbsthilfegruppen sollte vermittelt werden. Es stehen folgende Selbsthilfegruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Verfügung:

dsai - Deutsche Selbsthilfe Angeborener Immundefekte e.V. (www.dsai.de)

ÖSPID – Österreichische Selbsthilfegruppe für Primäre Immundefekte (www.oespid.at)

SVAI – Schweizerische Vereinigung für Angeborene Immundefekte (www.svai.ch)

Für die Patienten und ihre Angehörigen werden bundesweit strukturierte und validierte Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten (www.PID-Schulung.de). Die 2. Auflage ist über folgenden Link abrufbar: http://www.pabst-publishers.com/Medizin/buecher/images/modus_9783958530751.pdf. Schwerpunkt der PID-Schulung ist ein verbessertes Verständnis der Erkrankung und der Therapie, so dass die Schulung auch für Patienten mit intravenöser Immunglobulinersatztherapie sinnvoll ist.

KERNAUSSAGE 19:

„Den Betroffenen und ihren Angehörigen sollten alle Therapieoptionen individuell und umfangreich erklärt werden. Sofern keine medizinischen Bedenken vorliegen, sollte die Entscheidung für eine bestimmte Applikationsform in erster Linie von der jeweiligen Präferenz des Betroffenen abhängen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 20:

„Eine strukturierte Patientenschulung sollte erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

V. Forschungsbedarf: Offene Fragen und zu erhebende Daten:

Aus den im Rahmen der Leitlinienerstellung und –aktualisierung identifizierten Daten wird deutlich, dass für eine Reihe von primären Antikörpermangelkrankungen prospektive Studien benötigt werden. Insbesondere für die Gruppe von Patienten mit verminderten IgG-Werten bei erhaltener Impfantwort liegen keine Daten vor, die anzeigen, ab welchem Schwellenwert eine Immunglobulinersatztherapie indiziert ist. Des Weiteren fehlen prospektive Studien zum Einsatz von Immunglobulinen bei Patienten mit spezifischen Antikörpermangel (SAD) und für Patienten mit Mangel der IgG-Subklassen 1-3. Ebenfalls wurde bisher unzureichend untersucht, ob Antikörpermangel-Patienten auch in Hinblick auf klinische Beschwerden infolge einer Immundysregulation von einer Immunglobulinersatztherapie profitieren.

Im Zuge der Einführung des Neugeborenen Screenings ist es erforderlich das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit sehr niedrigen TREC und KREC Werten zu untersuchen.

Es ist davon auszugehen, dass in den kommenden Jahren immer mehr Patienten auch genetisch charakterisiert werden. Daher sollte es das Ziel sein, die erhobenen genetischen Daten zur besseren Definition und Einteilung von Patientengruppen zu nutzen.

Da viele Patienten mit Antikörpermangelkrankung interdisziplinär versorgt werden müssen, sind Fortbildungen zur Diagnostik und Therapie in den mitbetreuenden Fachdisziplinen wichtig. Zu diesem Zweck ist es vorgesehen, diese Leitlinie in verschiedenen deutschen Zeitschriften zu veröffentlichen, auf Kongressen vorzustellen und auf der Homepage von relevanten Fachgesellschaften zu verlinken.

VI. Abkürzungsverzeichnis:

AIHA: autoimmune hemolytic anemia

APDS: activated PI3KCD syndrome

BÄK: Bundesärztekammer

CF: Cystische Fibrose

CID: combined immunodeficiency

CT: Computertomographie

CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (auch CD152)

CVID: Common Variable Immunodeficiency disorder

DLCO: Kohlenmonoxid Diffusionskapazität

EMA: European Medicines Agency

ESID: European Society for Immunodeficiencies

FDA: Food and Drug Administration (US)

fSCIg: facilitated subkutane Immunglobuline

g/L: Gramm/Liter

GLILD: granulozytäre lymphozytäre interstitielle Lungenerkrankung (granulomatous lymphocytic interstitial lung disease)

GMP: good manufacturing practice

HIgM: Hyper-IgM Syndrom

HIV: Human Immunodeficiency Virus
HrQoL: Health-related-Quality of life
ITP: immune thrombopenia
IMlg: intramuskuläre Immunglobuline
IVlg: intravenöse Immunglobuline
IUIS: International Union of Immunological Societies
LRBA: LPS-responsive beige-like anchor protein
Men: Meningokokken
PID: Primary Immunodeficiency
RCT: Randomized controlled trial
SAD: Selective antibody deficiency
SCID: Severe combined immunodeficiency
SClg: subkutane Immunglobuline
SMX: Sulfamethoxazol
STIKO: Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts
TCR: T-Zell-Rezeptor (T cell receptor)
THI: transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters (transitional hypogammaglobulinemia of infancy)
TMP: Trimethoprim
uAD: unclassified antibody deficiency
XLA: X-linked Agammaglobulinemia

VII.Glossar:

Diagnostische Impfung: Durchführung einer Schutzimpfung bei Patienten mit fehlendem Nachweis oder verminderten spezifischen IgG-Antikörpern gegen den zu impfenden Erreger, und Kontrolle der Impfantwort mittels Messung spezifischer IgG-Antikörper ca. 4-6 Wochen nach erfolgter Impfung.

Eingeschränkte Impfantwort ODER eingeschränkte oder fehlende spezifische IgG-Antikörper-Produktion: fehlender Nachweis oder verminderte spezifische IgG-Werte trotz durchgemachter Infektion oder Impfung (siehe auch Impfantwort).

Hypogammaglobulinämie: Verminderung der Immunglobulinhauptklasse IgG unterhalb des altersentsprechenden Normbereichs.

IgG-Talspiegel: Höhe der Immunglobulinhauptklasse IgG im Serum, gemessen kurz vor der Folgeinfusion mit polyvalenten Immunglobulinen (gilt bei intravenöser Immunglobulintherapie (IVIg) und unterstützter subkutaner Immunglobulintherapie (fSCIg)).

Impfantwort: Darunter wird in der vorliegenden Leitlinie die humorale Antwort des Immunsystems auf eine Schutzimpfung, das heist die Bildung von spezifischem Immunglobulin G (IgG), verstanden (siehe Kapitel IV.1.3)

Pathologische Infektionsanfälligkeit: Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit können Infektionen durch opportunistische *Erreger*, aber auch schwere lebensbedrohliche Infektionen sein. Polytope Infektionen sind eher verdächtig für einen Immundefekt als monotope Infektionen (*Lokalisation*). Der protrahierte *Verlauf* von Infektionen trotz eigentlich adäquater Therapie und die *Intensität* einer Infektionskrankung können weitere Hinweise sein. Eine hohe Anzahl an Infektionen wird ebenfalls oft als Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit genannt. Zu beachten ist jedoch, dass die *Summe* aller Infektionen oft wegen einer individuell unterschiedlichen Wahrnehmung der Häufigkeit und der Schwierigkeit eine exakte Anzahl noch normaler Häufigkeit zu bestimmen, ein schwierig einzusetzendes Anamnesemerkmale ist. Diese klinischen Warnzeichen für eine pathologische Infektionsanfälligkeit können unter dem Akronym „ELVIS“ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) subsumiert werden (siehe S2k Leitlinie „Diagnostik auf das Vorliegen eines primären Immundefekts“)

Polyvalente Immunglobuline: In der Immunglobulinersatztherapie werden polyvalente Immunglobuline von gesunden Spendern verwendet, d.h. es liegen spezifische IgG-Antikörper gegen eine Vielzahl unterschiedlicher Erreger vor (im Gegensatz zu monovalenten Immunglobulinen gegen z.B. Hepatitis B, Tetanus, CMV etc.).

3.5.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 1.10.2023

Erstveröffentlichung: 04/2019

VIII: Literaturangaben:

Siehe Langversion der Leitlinie

Nächste Überprüfung geplant: 05/2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online