

publiziert bei:



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

**S3-Leitlinie**

**„Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“**

**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)*

- 1 *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR): Dr. Maria Faßhauer (Leipzig)*
- 2 *Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI): Prof. Dr. Johannes Liese (Würzburg)*
- 3 *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP): Prof. Dr. Tobias Welte*  
4 *(Hannover)\**
- 5 *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh): Prof. Dr. Klaus Warnatz (Freiburg)*
- 6 *Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e. V. (dsai): PD Dr. Gerd Klock (Dieburg)*
- 7 *Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten / Krankengymnasten*  
8 *e. V. (ZVK): Frau Dorothea Pfeiffer-Kascha (Wuppertal)*
- 9 *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH):*  
10 *PD Dr. Fabian Hauck (München)*
- 11 *Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP): Prof. Dr. Ulrich Baumann (Hannover)*
- 12 *Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ): Prof. Dr. Kaan Boztug (Wien)*
- 13 *Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie/Swiss Society of Paediatrics (SGP):*  
14 *Prof. Dr. Jana Pachlopnik-Schmid (Zürich)*
- 15 *Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. (DGTI):*  
16 *PD Dr. Oliver Meyer (Berlin)*

17

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

19

20

21

22

23

24

25 **Korrespondenz:**

26 Dr. Leif Hanitsch

27 Immundefekt-Ambulanz

28 Institut für Medizinische Immunologie

29 Charité Universitätsmedizin Berlin

30 Augustenburger Platz 1

31 13353 Berlin

32 Tel.: +49 (0)30 450 624 109

33 Fax: +49 (0)30 450 524 962

34 E-Mail: leif-gunnar.hanitsch@charite.de

35

1		
2	Inhaltsverzeichnis:	
3		
4	I. Einleitung	6
5		
6	II. 1. Ziele und Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie	9
7	2. Adressaten der Leitlinie	10
8	3. Überblick über alle Kernaussagen	10
9		
10		
11	III. Methodik, Gültigkeit, Interessenkonflikte, Finanzierung	16
12		
13		
14	IV. Leitlinie	
15		
16	IV.1. Immunglobulinsubstitution	
17	1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung	21
18	2. Wirksamkeit der Therapie	23
19	3. Indikationen	23
20		
21	a. Antikörpermangelkrankungen mit erwiesenem Nutzen der	
22	Immunglobulinsubstitution:	
23	i. Agammaglobulinämie infolge kompletter B-Lymphopenie	25
24	ii. Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort	25
25	• Hyper IgM-Syndrom	25
26	• Common variable immunodeficiency	26
27	disorders (CVID)	
28		
29	b. Antikörpermangelkrankungen mit wahrscheinlichem Nutzen der	
30	Immunglobulinsubstitution:	
31	i. Hypogammaglobulinämie mit normaler Impfantwort und	
32	pathologischer Infektionsanfälligkeit	28
33	• Unclassified antibody deficiency / idiopathische	
34	Hypogammaglobulinämie	28
35	ii. Spezifischer Antikörpermangel	29
36	iii. Ausgewählte monogenetische PID mit quantitativer	30
37	und / oder qualitativer Störung der Antikörper	
38		
39	c. Antikörpermangelkrankungen mit möglichem Nutzen der	
40	Immunglobulinsubstitution:	31
41	i. IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA- und IgG-	
42	Subklassenmangel	31
43	ii. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters	32
44		
45	d. Antikörpermangelkrankungen mit unwahrscheinlichem	
46	Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	

1	i. Selektiver IgA-Mangel	32
2	ii. Selektiver IgM-Mangel	33
3	iii. IgG4-Subklassenmangel	33
4		
5	e. Antikörpermangelkrankungen mit begleitender T-Lymphopenie	33
6	mit unbekannter genetischer Grundlage	
7		
8		
9	4. Durchführung	34
10		
11	a. Applikationsform	35
12	i. Therapien, welche nur unter direkter ärztlicher	
13	Aufsicht zugelassen sind	35
14	• Intravenöse Immunglobulingabe (IVIg)	
15	ii. Heimtherapien	35
16	• Subkutane Immunglobulingabe (SCIg)	36
17	• Facilitated (unterstützte) subkutane	36
18	Immunglobulingabe (fSCIg)	36
19	• Intramuskuläre Immunglobulingabe (IMIg)	36
20		
21	b. Dosierungen und Therapiesteuerung	37
22	i. IVIg	37
23	ii. SCIg	40
24	iii. fSCIg	41
25		
26	c. Therapieumstellungen	42
27		
28	5. Monitoring und Management unerwünschter Wirkungen	43
29		
30	a. Transfusionsreaktionen	43
31	b. Hämolyse	44
32	c. Anti-IgA-Antikörper	45
33	d. Transmission von Pathogenen	45
34	e. Weiteres	46
35	IV.2. Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen	48
36	1. Immunzytopenien	48
37	2. Pulmonale Manifestationen	51
38	a. Bronchiektasen	52
39	b. Interstitielle Lungenerkrankungen	53
40	3. Granulomatöse Erkrankungen (extrapulmonal)	55
41	4. Weitere Manifestationen	56
42	5. Therapien bei ausgewählten monogenetischen Erkrankungen	57
43	a. APDS I und II	57
44	b. CTLA4-Defizienz	58
45	c. LRBA-Defizienz	59
46		

1	IV.3. Supportive Maßnahmen	
2	1.    Antiinfektiöse Therapie	59
3	2.    Impfungen	61
4	3.    Inhalative Therapie / Physiotherapie/Atemtherapie	62
5	4.    Weitere supportive Maßnahmen	63
6		
7	V.    Forschungsbedarf: Offene Fragen und zu erhebende Daten	65
8		
9	VI.   Anhang	
10		
11	Abkürzungsverzeichnis	66
12	Glossar	69
13	Abbildung 2: Methodologie Checkliste gemäß SIGN für kontrollierte Studien	70
14	Abbildung 3: Methodologie Checkliste gemäß SIGN für Kohorten-Studien	71
15	Tabelle A: Evidenztabelle für Kernaussage 2	74
16	Tabelle B: Evidenztabelle für Kernaussage 3a	76
17	Tabelle C: Evidenztabelle für Kernaussage 5	79
18	Tabelle D: Evidenztabelle für Kernaussage 7	81
19	Tabelle E: Evidenztabelle für Kernaussage 9	82
20	Tabelle F: Evidenztabelle für Kernaussage 10	83
21	Tabelle G: Evidenztabelle für Kernaussagen 12a und 12b	85
22	Tabelle H: Evidenztabelle für Kernaussage 14a	87
23	Tabelle I: Übersicht der publizierten Fallserien zu Immunzytopenien bei CVID	88
24	Tabelle J: Zulassungsstatus der Medikamente zur Behandlung der ITP	89
25	Tabelle K: Evidenztabelle zu den Kernaussagen 17b und 18a / 18b	90
26	Tabelle L: Übersicht der publizierten Fälle zur Behandlung der GLILD bei CVID	91
27	Tabelle M: Übersicht der publizierten Fälle zur Behandlung extrapulmonaler	
28	granulomatöser Läsion bei CVID	92
29	Tabelle N: Studien zu unerwünschten Wirkungen der Immunglobulintherapie	93
30	Tabelle O: Zulassungsstudien von Präparaten zur Immunglobulinersatztherapie	94
31	Tabelle P: Verfügbare Immunglobulinpräparate in Deutschland	97
32	Tabelle Q: Tabellarische Darstellung der primären Antikörpermangel-	
33	erkrankungen (angelehnt an IUIS Update 2017)	98
34	Tabelle R: Tabellarische Darstellung der Interessenkonflikte	102
35		
36	Literaturangaben	105
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		

## I. Einleitung:

Primäre Immundefekte (PID) zählen zu den seltenen Erkrankungen und werden nach der International Union of Immunological Societies (IUIS) klassifiziert (Tabelle 1) (Picard et al., 2018). Es gibt keine gesicherten, vollständigen Daten darüber, wie viele Menschen in Deutschland an einem primären Immundefekt leiden. Im 2009 etablierten deutschen PID-Register waren 2018 insgesamt 2675 Patienten erfasst (El-Helou et al., Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon). Hiervon leiden 1471 Patienten führend an Antikörpermangelkrankungen. Auch aus den europäischen (European Society for Primary Immunodeficiency (ESID)) Register-Daten ist bekannt, dass Patienten mit angeborenen Antikörpermangelkrankungen mit einem Anteil von >50% die größte registrierte Patientengruppe darstellen (Gathmann et al., 2014). Diese Erkrankungen werden im Folgenden als „primäre Antikörpermangelkrankungen“ 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 Antikörpermangelkrankungen 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. 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, die im Rahmen eines erworbenen Immundefektes, maligner Grunderkrankung oder eines Verlustsyndroms auftreten können sind ebenfalls nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

Mittlerweile sind über 350 verschiedene, monogenetisch-bedingte Immundefekte bekannt (Picard et al., 2018). Für die häufigste klinisch relevante Antikörpermangelkrankung, die common variable

1 immunodeficiency disorder (CVID), konnten in Abhängigkeit der untersuchten Kohorte bei 5-30% der  
2 Patienten eine spezifische krankheitsverursachende monogenetische Mutation zugeordnet werden  
3 (Maffucci et al., 2016; Bogaert et al., 2016). Um dieser neuen Entwicklung Rechnung tragen zu können,  
4 wird in der Aktualisierung der Leitlinie zur „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“ daher  
5 auch an einigen Stellen auf den Genotyp der Erkrankungen eingegangen. Aus Gründen der  
6 Übersichtlichkeit wurde eine bewußte Einschränkung auf jene monogenetischen Erkrankungen  
7 vorgenommen, zu denen bereits eine größere Fallzahl an Patienten beschrieben wurde. Einbezogen  
8 wurden Daten zu:

- 9 • APDS I und II (activated PI3K delta syndrome; auch PASLI genannt für p110 delta-activating  
10 mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy, and immunodeficiency)
- 11 • CTLA4-Defizienz (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)
- 12 • LRBA-Defizienz (LPS-responsive beige-like anchor protein).

13 Obwohl die differentialdiagnostische Abgrenzung von Patienten mit ALPS  
14 (Autoimmunlymphoproliferatives Syndrom) gegenüber Patienten mit CVID wegen der beiderseits  
15 häufig auftretenden Immunzytopenien und Lymphoproliferationen schwierig sein kann (Rensing-Ehl  
16 et al., 2010), wurde diese Erkrankungsgruppe nicht miteingeschlossen.

17 Für die Mehrzahl der Antikörpermangelkrankungen ist nach wie vor kein eindeutiger verursachender  
18 monogentischer Defekt bekannt. Dies gilt auch für den häufigsten Antikörpermangel, den selektiven  
19 IgA-Mangel (1:700), die primäre Hypogammaglobulinämie (gemäß ESID Kriterien: „unclassified  
20 antibody deficiency“), den IgG-Subklassenmangel, den spezifischen Antikörpermangel und die meisten  
21 der Patienten mit CVID.

22  
23 Hauptmerkmal der Antikörpermangelkrankungen ist die erhöhte Infektionsanfälligkeit. Besonders  
24 betroffen sind die Atemwege, z.B. durch Infektionen mit bekapselten bakteriellen Erregern wie  
25 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, aber auch durch andere Erreger wie *Moraxella*  
26 *catharralis*, oder durch *Mycoplasma spp.*. Auch der Gastrointestinaltrakt ist mit Infektionen wie z.B.  
27 durch *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* und Noroviren oft betroffen  
28 (Oksenhendler et al., 2008).

29 Eine Reihe von primären Antikörpermangelkrankungen manifestiert sich mit autoimmun  
30 vermittelten Zytopenien, Lymphoproliferationen, Enteropathien oder andere Zeichen der  
31 Immundysregulation und nicht primär mit pathologischer Infektionsanfälligkeit (Fischer et al., 2017),  
32 so dass in der Aktualisierung dieser Leitlinie ebenfalls Aspekte des Monitorings und der Therapie dieser  
33 „nicht-infektiösen“ Manifestationen miteingeschlossen wurden (siehe Kapitel V.2: Management und  
34 Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen). Die allgemeinen Therapieziele für  
35 Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen zeigt Tabelle 2.

36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

## 1 Tab.2. Ziele der Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelsyndromen

2

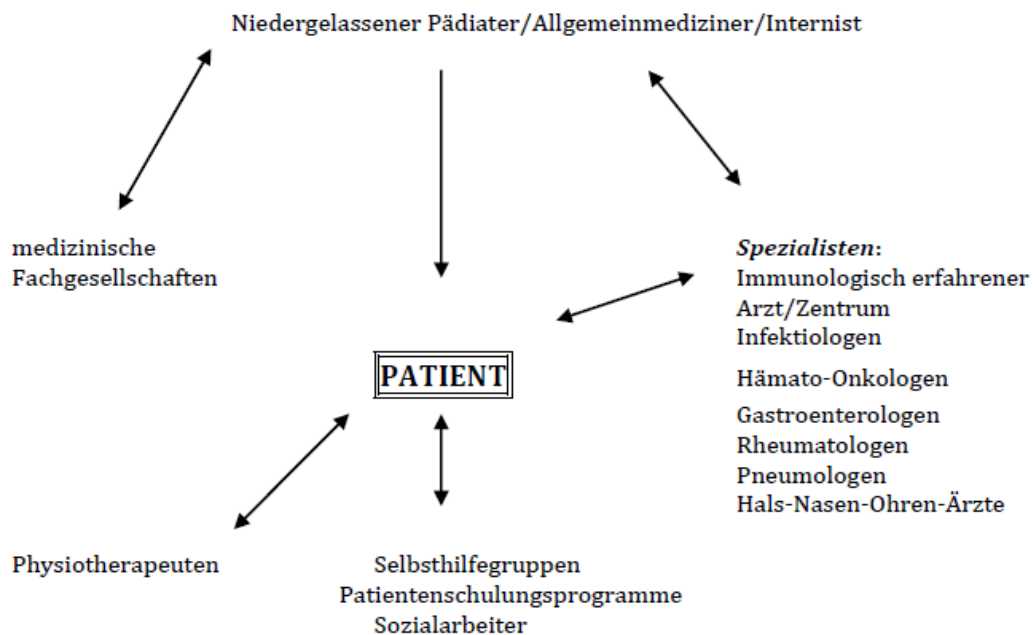
- 3 • Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen
- 4 • Therapie von Infektionen und Endorganschäden
- 5 • Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität (Health-related-Quality-of-Life)
- 6 • Vermeidung von Spätschäden bzw. deren Progress
- 7 • Vermeidung von Therapiekomplikationen
- 8 • positive Beeinflussung des Krankheitsverständnisses
- 9 • psychosoziale Begleitung der Erkrankten und ihrer Familie
- 10 • Sorge für eine störungsfreie somatische und psychosoziale Entwicklung

11

12

13 Die Variabilität der klinischen Manifestationen erfordert eine interdisziplinäre Betreuung betroffener  
 14 Patienten und umfasst neben den Hausärzten bzw. niedergelassenen Pädiatern immunologisch  
 15 erfahrene Ärzte, je nach klinischer Präsentation Internisten, Hämatonkologen, Pneumologen,  
 16 Gastroenterologen, Rheumatologen, Infektiologen, sowie Hals-Nasen-Ohren-Ärzte sowie alle weiteren  
 17 Ärzte aus Fachbereichen im ambulanten, stationären und rehabilitativen Versorgungsbereich, die an  
 18 der Betreuung beteiligt sind. Die interdisziplinäre Versorgung sollte in enger Zusammenarbeit mit  
 19 Pflegediensten, Physiotherapeuten, Psychologen und Sozialarbeitern erfolgen. Die Patienten sollten  
 20 auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

21



22

23

24

25

26

27

Abbildung 1: Beteiligte an der interdisziplinären Versorgung

28

29

30



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

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

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

12 Die Aktualisierung der Leitlinie umfasst folgende neue Aspekte:

13

- 14 • Neue Gliederung und detailliertere Angaben zu den Indikationen
- 15
- 16 • Angaben zu ausgewählten monogenetisch bedingten Antikörpermangelkrankungen
- 17
- 18 • Neue Immunglobulinpräparate und Applikationsformen
- 19
- 20 • Angaben zur Therapieeinstellung bei Adipositas
- 21
- 22 • Weiterführende Empfehlungen zum Management und zur Therapie von „nicht-infektiösen“  
23 Komplikationen
- 24
- 25 • Systematische Literatursuche und aktualisierte Informationen zu Schutzimpfungen bei  
26 Antikörpermangelkrankungen
- 27
- 28 • Systematische Literatursuche zum Thema Lebensqualität („health-related quality of life“)
- 29

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

33

34

35

36

37

38

39

40

## 1 II.2: Adressaten der Leitlinie:

2 Die Leitlinie richtet sich an alle in der Versorgung von Patienten mit primären  
3 Antikörpermangelkrankungen beteiligten Personen. Aufgrund der klinischen Überschneidung mit  
4 unterschiedlichsten Fachgebieten ist eine interdisziplinäre Betreuung bei vielen Patienten erforderlich.  
5 Die hier formulierten Kernaussagen sollen insbesondere bei Entscheidungen hinsichtlich der  
6 Indikationsstellung zur Immunglobulinersatztherapie, aber auch bei der Versorgung nicht-infektiöser  
7 Manifestationen helfen.

8

9

10

11

## 12 II.3: Übersicht über alle Kernaussagen:

13

14 **KERNAUSSAGE 1:**

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

19 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

20

21

22 **KERNAUSSAGE 2:**

23 „Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Agammaglobulinämie soll eine  
24 Immunglobulinersatztherapie erfolgen.“

25 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

26

27

28 **KERNAUSSAGE 3a:** „Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Hypogammaglobulinämie  
29 (Verminderung von IgG) und fehlender oder stark eingeschränkter spezifischer IgG-Antikörper  
30 Produktion sowie pathologischer Infektionsanfälligkeit soll eine Immunglobulinersatztherapie  
31 erfolgen.“

32 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

33

34

35

36

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

**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**

**KERNAUSSAGE 4a:**

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

**Expertenkonsensus: Konsens**

**KERNAUSSAGE 5:** „Bei isoliertem oder kombiniertem Mangel der IgG1-3-Subklassen mit pathologischer Infektionsanfälligkeit kann nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe eine Immunglobulinersatztherapie erwogen werden.“

**Evidenzlevel: 4; Empfehlungsgrad: 0 (starker Konsens)**

**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**

**KERNAUSSAGE 7:** „Bei Antikörpermangelkrankungen 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**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45

**KERNAUSSAGE 8:** „Polyvalente Immunglobulinpräparate verschiedener Hersteller können in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig angesehen werden.“

**Expertenkonsensus: Konsens**

**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)**

**KERNAUSSAGE 11:**

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

**Expertenkonsensus: starker Konsens**

**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-Talspiegel soll unter intravenöser Immunglobulinersatztherapie 4,5g/L nicht unterschreiten.“

**Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: B (starker Konsens)**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

**KERNAUSSAGE 12c:**

**„Die Dosis der subkutanen Immunglobulinsersatztherapie (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**

**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**

**KERNAUSSAGE 14a:**

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

**Expertenkonsensus: 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**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

**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*

**KERNAUSSAGE 16:**

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

*Expertenkonsensus: starker Konsens*

*b) „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*

**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*

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

**KERNAUSSAGE 17b:**

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

**Evidenzlevel: 3; Empfehlungsgrad: 0 (starker Konsens)**

**KERNAUSSAGE 18a:**

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

**Konsensusempfehlung: starker Konsens**

**KERNAUSSAGE 18b:**

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

**Evidenzlevel: 1; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

**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**

### 1 III. Methodik

2

3 Es erfolgte eine Suche nach thematisch verwandten AWMF-Leitlinien in der dafür vorgesehen  
4 Suchmaske der AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>). Das Stichwort  
5 „Antikörpermangelkrankungen“ ergab keine Treffer. Das Stichwort „Antikörper“ ergab 7 Treffer,  
6 wovon keiner thematisch relevant für diese Leitlinie war. Die S2k Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen  
7 eines primären Immundefektes“ (AWMF-Register Nr.: 112-001), die ERS (European Respiratory  
8 Society) Guideline zum Management von Non-CF Bronchiektasen und die Guideline der UK-PIN (United  
9 Kingdom- Primary Immunodeficiency Network) wurden aufgrund von Expertenwissen eingeschlossen.

10

11

12 Zur Beurteilung der aktuellen Evidenz von Immunglobulinen als Ersatztherapie bei primären  
13 Antikörpermangelkrankungen wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche über PUBMED  
14 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) mit den folgenden Begriffen durchgeführt:

15

16 (cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody deficiency OR hypogamma-globulinemia OR  
17 hypogammaglobulinemia OR x-linked agammaglobulinemia OR XLA OR agammaglobulinemia OR hyper IgE OR HIES OR  
18 HIGM OR hyper IgM OR selective antibody deficiency OR specific antibody deficiency OR IgG-subclass deficiency OR  
19 subclass-deficiency OR subclass deficiency OR PID OR primary immunodeficiency OR primary immunodeficiency disorder  
20 OR primary immunodeficiency disease OR primary humoral immunodeficiency OR antibody immunodeficiency OR selective  
21 IgM deficiency OR selective IgM-deficiency OR selective IgA-deficiency OR selective IgA deficiency OR transient  
22 hypogammaglobulinemia OR transient hypogammaglobulinemia of infancy) AND (SCIG OR subcutaneous immunoglobulin  
23 OR IVIG OR intravenous immunoglobulin OR immunoglobulin replacement OR gamma-globulin OR gammaglobulin OR IGIV  
24 OR immunoglobulin prophylaxis OR management OR immunoglobulin therapy OR intravenous IgG preparation OR  
25 prophylactic therapy OR immunoglobulin G replacement OR intravenous immunoglobulin therapy OR immunoglobulin  
26 substitution) NOT (HIV OR AIDS OR secondary OR cancer OR kawasaki OR lymphoma)

27

28 Stichtag der Literatursuche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 7164 Treffer. Nach Filtern auf  
29 „Human“ und „English“ resultierten 4685 Treffer. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf  
30 die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 147 für die Leitlinie relevante Publikationen  
31 eingeschlossen werden. Nicht eingeschlossen wurden Arbeiten zur Diagnostik und erworbenen  
32 Antikörpermangelkrankungen.

33

34 Zur Beurteilung der aktuellen Evidenz für weitere in dieser Leitlinie behandelte Aspekte erfolgte eine  
35 aktualisierte systematische Literaturrecherche mit den jeweils unten stehenden Begriffen:

36

37

38 Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu Immunzytopenien:

39

40 (cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody deficiency OR primary immunodeficiency OR higm OR  
41 hyper igm syndrome OR XLA OR agammaglobulinemia) AND (immune thrombopenic purpura OR autoimmune  
42 thrombopenia OR autoimmune thrombocytopenia OR thrombocytopenia OR immune cytopenia OR autoimmune cytopenia  
43 OR aiha OR AHA OR autoimmune hemolytic anemia)

44

45 Stichtag der Pubmed Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 726 Treffer. Nach manueller Sichtung  
46 von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 23 für die Leitlinie  
47 relevante Publikationen eingeschlossen werden. Nicht eingeschlossen wurden Arbeiten zur Diagnostik  
48 und zu Immunzytopenien sekundärer Ursache bzw. Immunzytopenien die nicht im Zusammenhang mit  
49 primären Antikörpermangelkrankungen (z.B. ALPS) aufgetreten sind.

50



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu pulmonalen und extrapulmonalen granulomatösen Erkrankungen:

(cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody deficiency OR higm OR hyper igm syndrome OR XLA OR agammaglobulinemia) AND (interstitial lung disease OR GLILD OR GL-ILD OR granulomatous lymphocytic interstitial lung disease OR LIP OR lung fibrosis OR granuloma OR granulomatous disease OR pulmonary manifestation OR pulmonary fibrosis) AND treatment NOT (polyangiitis OR CGD)

Stichtag der Pubmed Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 300 Treffer. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 26 für die Leitlinie relevante Publikationen eingeschlossen werden. Nicht eingeschlossen wurden Arbeiten zur Diagnostik und anderen Ursache für granulomatöse Erkrankungen die nicht im Zusammenhang mit primären Antikörpermangelerkrankungen aufgetreten sind (z.B. Sarkoidose).

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu monogenetischen Erkrankungen (APDS I und II, CTLA4-Defizienz und LRBA-Defizienz):

(APDS OR PASLI OR activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome OR PI3KCD OR PI3(K) OR PI3KR1 OR PIK3R1 OR PIK3CD OR p110delta OR LRBA OR LPS responsive beige like anchor protein OR CTLA4 OR cytotoxic t cell ligand 4) AND (immunodeficiency OR immunodeficiencies OR PID)

Stichtag der Pubmed Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 303 Treffer und 282 Treffer in englischer Sprache. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 19 für die Leitlinie relevante Publikationen eingeschlossen werden. Nicht eingeschlossen wurden Arbeiten zur Diagnostik oder Fallbeschreibungen ohne Angaben zur Therapie und klinischem Verlauf.

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu Impfungen bei primären Antikörpermangelerkrankungen:

(cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody-deficiency OR hypogammaglobulin\* OR XLA OR agammaglobulin\* OR HIGM or hyper IgM-syndrome OR selective antibody-deficiency OR specific antibody-deficiency OR IgG-subclass-deficiency OR subclass-deficiency OR transient hypogammaglobulin\* OR NEMO OR hyper IgE-syndrome OR HIES OR IRAK OR MyD88) AND (vaccine OR vaccination OR antibody-response OR vaccine-response OR vaccination-response) NOT (secondary OR leukemia OR lymphoma OR HIV OR AIDS OR malignancy OR cancer)

Stichtag der Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 2094 Treffer. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 25 für die Leitlinie relevante Publikationen eingeschlossen werden.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu Bronchiektasen bei Patienten mit primären Antikörpermangelerkrankungen:

(cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody deficiency OR hypogamma-globulinemia OR hypogammaglobulinemia OR x-linked agammaglobulinemia OR XLA OR agammaglobulinemia OR agammaglobulinaemia hyper IgE OR HIES OR HIGM OR hyper IgM OR selective antibody deficiency OR specific antibody deficiency OR IgG-subclass deficiency OR subclass-deficiency OR subclass deficiency OR PID OR primary immunodeficiency OR primary immunodeficiency disorder OR primary immunodeficiency disease OR primary humoral immunodeficiency OR antibody immunodeficiency OR selective IgM deficiency OR selective IgM-deficiency OR selective IgA-deficiency OR selective IgA deficiency OR transient hypogammaglobulinemia OR transient hypogammaglobulinemia of infancy) AND (bronchiectasis OR non-CF bronchiectasis) NOT (secondary OR leukemia OR lymphoma OR HIV OR AIDS OR malignancy OR cancer)

Stichtag der Pubmed Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 374 Treffer. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 5 für die Leitlinie relevante Publikationen eingeschlossen werden. Da davon auszugehen ist, dass Studien bei Patienten mit nicht durch cystische Fibrose bedingten Bronchiektasen („non-CF Bronchiektasen“) auf Patienten mit Bronchiektasen infolge Antikörpermangelerkrankungen übertragen werden können, wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der AWMF weitere Publikationen zum Thema „non-CF Bronchiektasen“ in die Leitlinie mitaufgenommen.

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zur Lebensqualität („(health-related) quality of life“) bei Patienten mit primären Antikörpermangelerkrankungen:

(cvid OR common variable immunodeficiency OR primary antibody deficiency OR hypogamma-globulinemia OR hypogammaglobulinemia OR x-linked agammaglobulinemia OR XLA OR agammaglobulinemia OR hyper IgE OR HIES OR HIGM OR hyper IgM OR selective antibody deficiency OR specific antibody deficiency OR IgG-subclass deficiency OR subclass-deficiency OR subclass deficiency OR PID OR primary immunodeficiency OR primary immunodeficiency disorder OR primary immunodeficiency disease OR primary humoral immunodeficiency OR antibody immunodeficiency OR selective IgM deficiency OR selective IgM-deficiency OR selective IgA-deficiency OR selective IgA deficiency OR transient hypogammaglobulinemia OR transient hypogammaglobulinemia of infancy) AND (quality of life OR health-related quality of life OR HRQL) NOT (HIV OR AIDS OR secondary OR cancer OR kawasaki OR lymphoma)

Stichtag der Pubmed Suche war der 31.05.2018. Die Suche ergab 273 Treffer. Nach manueller Sichtung von Titel und Abstrakt auf die thematische Relevanz der Veröffentlichungen konnten 24 für die Leitlinie relevante Publikationen eingeschlossen werden.

Weitere Studien wurden nach weiterführender Analyse der primären Literatur identifiziert. Einzelne Studien wurden von Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften eingebracht und in das Manuskript übernommen. Sie hatten jedoch keinen Einfluss auf die Kernaussagen.

Die Bewertung der Qualität der Evidenz erfolgte gemäß Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (siehe Tabelle 3).

Die Bewertung der Methodologie erfolgte gemäß SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) unter Verwendung der jeweiligen Checklisten für „controlled trials“, „cohort studies“ bzw. „case-control studies“ (siehe Abbildungen 2 und 3 im Anhang).

1  
2  
3

Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Level	Evidenz
1	Systematic review of randomized trials
2	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Non-randomized controlled cohort/follow-up study
4	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies
5	Mechanism-based reasoning

4  
56 Tabelle 4: *Empfehlungsgrade* ([www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad](http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad))

A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
0	Empfehlung offen

8

9 Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>)

Zustimmung der Teilnehmer >95%	Starker Konsens
Zustimmung der Teilnehmer >75-95%	Konsens
Zustimmung der Teilnehmer 50-75%	Mehrheitliche Zustimmung
Zustimmung der Teilnehmer <50%	Kein Konsens

12

## 13 Gültigkeitsdauer:

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

17 Ansprechpartner: Leif Hanitsch ([leif-gunnar.hanitsch@charite.de](mailto:leif-gunnar.hanitsch@charite.de))

18

## 19 Interessenkonflikte:

20 Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der  
21 finanzierenden Organisationen, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.v.  
22 und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V.. Für die ausschließlich  
23 ehrenamtliche Arbeit der Mandatsträger und Experten, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren  
24 gewesen wäre, ist ihnen zu danken.

25

26 Alle Mitglieder der Konsensus-Konferenz legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden  
27 Interessenkonflikten ab (Formblatt der AWMF; 2018). Die offengelegten Sachverhalte, die auf  
28 Interessenkonflikte hinweisen, können in der Tabelle R eingesehen werden. Für die Mandatsträger der  
29 Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)  
30 liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor. Beide waren nicht bei der Konsensus-Konferenz

1 zugegen und auch nicht stimmbechtigt. Somit waren die beiden Vertreter Mandatsträger, aber nicht  
2 aktiv in den Leitlinienerstellungsprozess involviert.

3  
4 Die Relevanz von Interessenkonflikten für die Leitlinie wurde mit der Moderatorin der AWMF und im  
5 Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert. Die Sichtung und Bewertung der offengelegten  
6 Sachverhalte erfolgte durch den Koordinator Dr. Leif Hanitsch. Zusätzlich sichtete Ko-Koordinator Prof.  
7 Tim Niehues als Interessenskonfliktbeauftragter der Leitliniengruppe die offengelegten Sachverhalte.

8  
9 Aufgrund möglicher Interessenkonflikte enthielten sich PD Dr. O. Meyer für die Kernaussagen 14a und  
10 14b, Dr. M. Fasshauer für die Kernaussage 20 und Dr. L. Hanitsch für die Kernaussage 19. Der  
11 Patientenvertreter Herr PD Dr. Klock enthielt sich aufgrund möglicher Interessenkonflikte für alle  
12 Kernaussagen. Die Evidenzbasierung, die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung  
13 sind weitere Faktoren, um das Risiko einer Verzerrung durch Interessenkonflikte zu minimieren.

14

15 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung sowie Verfahren und Durchführung  
16 der Konsensfindung:

17 Nach erfolgter Literatursuche und Bewertung der Evidenzlevel gemäß Oxford Centre for Evidence-  
18 Based Medicine 2011 Levels of Evidence (siehe Tabelle 3) sowie Bewertung der Methodologie gemäß  
19 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), wurde die aktualisierte Fassung der S3 Leitlinie  
20 „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“ an die nominierten Vertreter der beteiligten  
21 Fachgesellschaften am 6.12.2018 versendet. Die AWMF wurde über die Aktualisierung informiert.

22 Die von den Mitgliedern der Kommission eingehenden Rückmeldung, Kritiken und  
23 Verbesserungsvorschläge wurden von Dr. L. Hanitsch redaktionell überarbeitet und in einer  
24 angepassten Fassung an die nominierten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften am 11.1.2019  
25 versendet. Am 17.1.2019 erfolgte unter Moderation von Dr. S. Blödt (AWMF) die Konsensuskonferenz  
26 in Berlin. Bis auf die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) e.V. und die Deutsche Gesellschaft  
27 für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) e.V., waren alle beteiligten Fachgesellschaften durch  
28 die jeweils Nominierten vertreten.

29 Die Kernaussagen /Schlüsselempfehlungen wurden einzeln vorgestellt. Es folgte ggf. eine inhaltliche  
30 Nachfrage mit Klärung und anschließend die Aufnahme von Änderungsvorschlägen. Alle Vorschläge  
31 wurden abgestimmt. Falls kein Konsens (>75% Zustimmung) erreicht wurde, folgte eine Diskussion und  
32 erneute Abstimmung. Diese Schritte wurden für jede Kernaussage wiederholt.

33 Alle Empfehlungen konnten im Konsens oder starken Konsens angenommen werden.

34

35 Die Kernaussagen 12b, 12c, 19 und 20 wurden schriftlich am 31.1.2019 mittels DELPHI Verfahren und  
36 gemäß AWMF Regelwerk zur Abstimmung gebracht. Nach Zustimmung aller nominierten Vertreter  
37 wurde die finale Fassung den jeweiligen Vorständen der teilnehmenden Fachgesellschaften am  
38 18.3.2019 zugesendet.

39

40 Finanzierung:

41 Die Konsensuskonferenz wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
42 (DGKJ) e.V. und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie (API) e.V. finanziell gefördert.  
43 Die Reisekosten einiger Teilnehmer wurden von den nominierenden Fachgesellschaften übernommen  
44 (DGfI, DGHO, DGRh, BVKJ).

45

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

#### 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). Dort werden Warnzeichen und Leitsymptome einer pathologischen Infektionsanfälligkeit zur Identifizierung eines primären Immundefektes dargestellt (siehe auch Tabelle 6 dieser Leitlinie) und Empfehlungen zur immunologischen Basisdiagnostik gegeben. Die aktualisierten Warnzeichen wurden um den Aspekt der genetischen Diagnostik und das Neugeborenen-Screening erweitert.

Tabelle 6: Warnzeichen für primäre Immundefekte

Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V.a. primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.	
Warnzeichen für primäre Immundefekte	
Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit „ <b>ELVIS</b> “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe
2.	Immundysregulation „ <b>GARFIELD</b> “ Granulome, Autoimmunität, Rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
3.	Gedeihstörung Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)
5.	Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
6.	Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte

21  
22

1 Bei dem Verdacht auf einen primären Immundefekt wird zunächst eine Basisdiagnostik mit  
 2 Bestimmung der Serum Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und eines Differentialblutbildes  
 3 empfohlen. Eine erweiterte Diagnostik mit der Untersuchung von IgG-Subklassen,  
 4 Lymphozytentypisierung, Bestimmung von Elementen des Komplementsystems und Impfantikörpern  
 5 sollte in Zusammenarbeit mit einer in der Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrenen Klinik  
 6 oder Praxis erfolgen. Das Vorliegen eines möglicherweise reversiblen sekundären Antikörpermangels  
 7 muss differentialdiagnostisch sicher ausgeschlossen sein. Hierzu gehören insbesondere der chronische  
 8 enterale oder renale Eiweißverlust, medikamentös-toxische Ursachen (z.B. Steroide, bestimmte  
 9 Antikonvulsiva, Immunsuppressiva oder Chemotherapien) oder maligne Erkrankungen, insbesondere  
 10 Lymphome und Leukämien. Tabelle 7 gibt hierzu eine Übersicht.

11

12 Tabelle 7: Übersicht über mögliche sekundäre Ursachen von Antikörpermangelkrankungen  
 13 (adaptiert von Jolles S., Chapel H., Litzman J, 2016):

Lymphoproliferative Erkrankungen	CLL, multiples Myelom, Non-Hodgkin Lymphome, Hodgkin Lymphome, follikuläres Lymphom, Mantelzell Lymphom, Marginalzell Lymphom
Eiweißverlust	Nephrotisches Syndrom, enteraler Eiweißverlust
Erkrankungen der Lymphwege	Intestinale Lymphangiectasien (M. Waldmann), Yellow Nail Syndrom, Chylothorax, Proteus Syndrom
Medikamenten-Assoziiert	Rituximab, CART-Zell Therapie, Steroide, Cyclophosphamid, Clozapin, Imatinib, Ibrutinib, Abatacept, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat u.a.

14

15 Vor Beginn einer IgG-Substitutionstherapie muss die Aufklärung der Patienten sowie der  
 16 Familienangehörigen über die Diagnose, die von der Diagnose abhängige voraussichtliche  
 17 Therapiedauer sowie über mögliche Komplikationen erfolgen. Die Substitution von polyvalenten  
 18 Immunglobulinen als menschliches Blutprodukt bedarf einer Aufklärung über das Risiko der  
 19 Transmission von Pathogenen, über mögliche unerwünschte Wirkungen sowie eine schriftliche  
 20 Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters. Die Applikation muss gemäß den  
 21 gesetzlichen Rahmenbedingungen erfolgen. Es bestehen Vorgaben zu Aufklärungs-, Anwendungs- und  
 22 Dokumentationspflicht analog zur Transfusion von anderen Blutprodukten durch die  
 23 Transfusionsgesetzgebung der einzelnen Länder.

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45

#### IV.1.2. Wirksamkeit der Therapie:

Die Immunglobulinsubstitution wird mit gepoolten polyvalenten Immunglobulinen von > 1000 gesunden Plasmaspendern durchgeführt. Die Wirkung beruht u.a. auf der Fähigkeit von IgG-Antikörpern, Bakterientoxine, Superantigene und Viren zu neutralisieren sowie Komplement zu aktivieren, und Phagozytose und antikörpervermittelte Zytotoxizität zu fördern. Einige Patienten können zusätzlich von den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften profitieren. Es ist unumstritten, dass die regelmäßige Immunglobulinsubstitution bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen die Infektionsrate, den Antibiotikabedarf, die Tage mit Fieber sowie die Krankenhaustage reduziert. Die vorliegenden Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien, prospektiven Kohorten und retrospektiven Fallserien werden in den jeweiligen Abschnitten zur Indikation dargestellt.

Aus ethischen Gründen gibt es keine Vergleichsstudien, die eine Immunglobulinsubstitution mit Placebo oder Therapieverzicht vergleichen. Der klinische Nutzen wurde in frühen Studien zum Einsatz der intravenösen Immunglobulintherapie (IVIg) mit der intramuskulären Gabe (IMIg) oder Plasmatherapie verglichen. Unser Wissen über das Dosis-Wirkungsprinzip, also den Anstieg der IgG-Talspiegel unter höheren Immunglobulindosen stammt aus Studien zur IVIg-Therapie. Für eine Arzneimittelzulassung neuer Immunglobulinpräparate ist es erforderlich zu zeigen, dass die Rate schwerer Infektionen unter Substitutionstherapie < 1 pro Patientenjahr bleibt. Die Resultate der neueren klinischen Zulassungsstudien, die gemäss behördlicher Vorgaben prospektiv durchgeführt wurden, belegen die Wirksamkeit der Immunglobulin Therapie ebenfalls.

#### IV.1.3. Indikationen zur Immunglobulinsubstitution:

Der erste Einsatz von Immunglobulinen in der Therapie von Patienten mit Immundefekten erfolgte bereits 1952 durch den US-amerikanischen Arzt Ogden Bruton bei einem Jungen mit Agammaglobulinämie und schweren rezidivierenden Infektionen (Bruton, 1952). Für Patienten mit Agammaglobulinämie infolge vollständiger B-Lymphopenie und für Patienten mit Hypogammaglobulinämie und eingeschränkter Impfantwort (z.B. Hyper-IgM-Syndrom (HIGM) und common variable immunodeficiency disorder (CVID)) liegen insgesamt 3 randomisiert-kontrollierte Studien vor (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman et al., 1987). Eine Vielzahl von Kohortenstudien konnte den klinischen Nutzen einer regelmäßigen Immunglobulinersatztherapie erneut bestätigen (Roifman et al., 1985; Quinti et al., 2007; Lucas et al., 2010). Aufgrund der eindeutigen klinischen Evidenz für diese Erkrankungsgruppen wäre heutzutage die Durchführung einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie ethisch nicht vertretbar. Für die übrigen primären Antikörpermangelkrankungen liegen keine kontrollierten randomisierten Studien vor, so dass für einige Erkrankungen nur geringere Evidenzgrade erreicht werden.

Entsprechend der veröffentlichten Datenlage werden die Antikörpermangelkrankungen im Folgenden in solche mit *erwiesenem, wahrscheinlichem, möglichem* und *unwahrscheinlichem Nutzen*

1 einer IgG-Substitution unterteilt. Da die Definitionen der unterschiedlichen Immundefekte und diese  
 2 Form der Einteilung teilweise nicht identisch sind, kann dieselbe Erkrankung sowohl z.B. in die  
 3 Kategorie „erwiesener Nutzen“ fallen, als auch in die Kategorie „wahrscheinlicher Nutzen“ (z.B.  
 4 Hypogammaglobulinämie und fehlende Impfantwort bzw. Hypogammaglobulinämie und erhaltene  
 5 Impfantwort). Für sehr seltene primäre Immundefekte wird auf Basis des klinischen Krankheitsbildes  
 6 und der verfügbaren Veröffentlichungen aus der Grundlagenforschung entschieden.

7 Neben dem klinischen Merkmal einer pathologischen Infektionsanfälligkeit, stellt die Impfantwort ein  
 8 wichtiges Entscheidungskriterium für die Indikationsstellung dar. Verwendet werden sowohl T-Zell-  
 9 abhängige Antigene (z.B. Impfung gegen Tetanus), als auch T-Zell-unabhängige Antigene (z.B. Impfung  
 10 gegen Pneumokokken unter Verwendung von Polysaccharid-Impfstoffen). Vor allem für die  
 11 Pneumokokken-Impfantwort existieren in der Literatur eine Vielzahl unterschiedlicher  
 12 Untersuchungsverfahren, welche sowohl im Hinblick auf den verwendeten Impfstoff (Polysaccharid-  
 13 versus Konjugat-Impfstoff), als auch in Bezug auf die Messverfahren (spezifisches Pneumokokken-IgG  
 14 insgesamt oder spezifische IgG-Ak gegen verschiedene Pneumokokken Serotypen; Messung von  
 15 spezifischem IgG versus Messung von spezifischem IgM und IgA etc.) keine einheitliche Definition einer  
 16 unzureichenden Impfantwort zulassen (Orange et al., 2012; Cavaliere 2013; Janssen et al., 2014).

17 Sofern protektive Titer für die Schutzimpfung definiert sind (siehe Tabelle 8a), sollten Patienten nach  
 18 der Impfung einen entsprechenden Anstieg in den protektiven Bereich haben. Aus Gründen der  
 19 Praktikabilität hat sich bei der Mehrzahl der Immundefekt-Zentren in Deutschland die Verdopplung  
 20 des spezifischen Pneumokokken-IgG vor der Impfung im Vergleich zum Kontrollwert ca. 4-6 Wochen  
 21 nach der Impfung, als Marker einer ausreichenden Impfantwort etabliert. Es ist jedoch zu beachten,  
 22 dass bei bereits vor der Impfung normwertigen spezifischen Ak-Werten nicht jede fehlende  
 23 Verdoppelung des Ausgangswertes als pathologisch interpretiert werden kann.

24 Prinzipiell soll vor dem Einleiten einer Immunglobulinersatztherapie die Impfantwort überprüft  
 25 werden, da die Interpretation der Impfantwort unter der regelmäßigen Gabe von Immunglobulinen  
 26 nicht mehr möglich ist. Bei akuter Klinik darf die vorherige Testung der Impfantwort jedoch nicht zur  
 27 Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Bei Agammaglobulinämie ist die Testung der Impfantwort  
 28 verzichtbar. Aufgrund der teils schwierigen Interpretation der Impfantwort wird empfohlen, diese in  
 29 Absprache mit einer in Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrenen Klinik oder Praxis  
 30 durchzuführen.

31

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

35

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

36

### 37 **KERNAUSSAGE 1:**

38 **„Vor dem Beginn einer Immunglobulinersatztherapie soll die Impfantwort beim Patienten geprüft**  
 39 **werden. Bei klinischer Dringlichkeit soll durch eine diagnostische Impfung der Beginn der**



1 **Immunglobulinersatztherapie nicht verzögert werden. Bei Agammaglobulinämie kann auf eine**  
2 **vorherige Untersuchung der Impfantwort verzichtet werden.“**

3 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

4

5

6 Es liegen keine prospektiven Studien vor, welche die Festlegung eines unteren Schwellenwertes, ab  
7 dem die Immunglobulinersatztherapie begonnen werden sollte, klar definieren (Perez et al., 2017). Bei  
8 Patienten ohne pathologische Infektionsneigung und guter Impfantwort ist auch bei IgG-Werten <4g/L  
9 ein beobachtendes Vorgehen gerechtfertigt. Im Folgenden werden die einzelnen  
10 Antikörpermangelkrankungen im Hinblick auf die Indikation zur regelmäßigen  
11 Immunglobulinersatztherapie vorgestellt.

12

13 **a. Antikörpermangelkrankungen mit erwiesenem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:**

14

15 *i. Agammaglobulinämie*

16

17 Die Ursachen einer Agammaglobulinämie bei Patienten mit primären  
18 Antikörpermangelkrankungen sind in Tabelle Q im Anhang aufgelistet. Bei der  
19 Agammaglobulinämie (<2g/L IgG im Serum) mit fehlenden reifen B-Zellen (<2% B-Zellen im  
20 peripheren Blut) besteht eine eindeutige Indikation zur Immunglobulinsubstitution aufgrund  
21 der fehlenden Antikörperproduktion. Es konnte in drei randomisiert-kontrollierten Studien  
22 (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman et al., 1987), sowie in mehreren  
23 Beobachtungsstudien (Lederman & Winkelstein, 1985; Liese et al., 1992; Quartier et al., 1999;  
24 Aghamohammadi et al., 2004) eine signifikante Reduktion der Infektionsrate nachgewiesen  
25 werden (siehe Tabelle A im Anhang).

26

27 **KERNAUSSAGE 2:**

28 **“Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Agammaglobulinämie soll eine**  
29 **Immunglobulinersatztherapie erfolgen.“**

30

31 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

32

33

34 *ii. Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort*

35

36 Hyper-IgM-Syndrom: Hyper-IgM-Syndrome (HIGM) mit erniedrigter Serumkonzentration von  
37 IgG und IgA bei normaler oder erhöhter Serum-IgM-Konzentration sowie normaler B-Zell-  
38 Anzahl sind infolge des defekten Isotypen-Klassenwechsels (class switch recombination  
39 deficiency) durch die mangelhafte Bildung spezifischer Antikörper charakterisiert. Die  
40 Ursachen der bekannten HIGM-Syndrome sind im Anhang in Tabelle Q aufgelistet. Es besteht

1 eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution. In der randomisiert-kontrollierten  
2 Studien von Ammann et al. wurden auch Patienten mit HIGM miteingeschlossen, obgleich die  
3 erhobenen Daten nicht getrennt nach Krankheitsentität ausgewertet wurden (Ammann et al.,  
4 1982). Weitere Evidenz liefern vier retrospektive Kohortenstudien (Skull et al., 1996; Levy et  
5 al., 1997; Winkelstein et al., 2003; Quartier et al. 2004). Es muss betont werden, dass bei  
6 zusätzlich bestehendem zellulärem Immundefekt, insbesondere bei Patienten mit X-linked  
7 CD40L-Defekt und autosomal rezessivem CD40-Defekt, ein deutlich erhöhtes Risiko für  
8 opportunistische Infektionen besteht (Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003). Es sollte  
9 daher bei diesen Patienten neben der Immunglobulinsubstitution eine rasche Überweisung  
10 zur weiteren Diagnostik und Therapie an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung  
11 primärer Immundefekte erfolgten, da bei Neigung zu opportunistischen Infektionen und  
12 Malignomen eine Stammzelltransplantation sinnvoll sein kann (de la Morena et al., 2017). Bei  
13 Patienten mit HIGM 2 (Mutation in Activation-induced cytidine deaminase (AID)) ist der  
14 klinische Phänotyp insgesamt milder. In der o.g. Arbeit von Quartier et al. zeigte sich unter  
15 IVIg-Therapie ein Rückgang von Pneumonien und Bronchitiden, es traten keine Meningitiden  
16 auf. In allen unter IVIg-Therapie aufgetretenen Fällen schwerer Infektionen, lag der IgG-Spiegel  
17 < 4g/L (Quartier et al., 2004) (siehe auch Tabelle B).

18  
19  
20 Common variable immunodeficiency disorders (CVID): Das CVID ist die häufigste klinisch  
21 relevante Antikörpermangelkrankung. Gemäß den aktuellen Kriterien der European Society  
22 for immunodeficiency (ESID) müssen neben dem klinischen Bild (Diagnosestellung ab viertem  
23 Lebensjahr (Beginn der Beschwerden auch früher), pathologische Infektionsanfälligkeit oder  
24 Autoimmunität, granulomatöse Erkrankungen, polyklonale Lymphoproliferation oder positive  
25 Familienanamnese) und der signifikanten Hypogammaglobulinämie (IgG und IgA Reduktion +/-  
26 IgM Reduktion (mindestens < 2 SD unter der Altersnorm)) auch eine eingeschränkte  
27 Impfantwort und / oder fehlende Isohämagglutinine und /oder ein verminderter Anteil an  
28 klassen-gewechselten Gedächtnis B-Zellen (<70% der Altersnorm) vorliegen (siehe Tabelle 8b  
29 und <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>). Der immunologische  
30 Phänotyp kann auch Folge eines primären T-Zelldefektes sein, so dass immer eine  
31 Untersuchung der T-Zellen erforderlich ist. Der Immunphänotyp einiger Patienten mit CVID  
32 kann auch mit fehlenden B-Zellen und / oder schwerem Antikörpermangel bis zur  
33 Agammaglobulinämie einhergehen. Es liegen keine Placebo-kontrollierten Studien zum  
34 Einsatz von Immunglobulinen bei Patienten mit schwerer Hypogammaglobulinämie infolge  
35 CVID vor. In drei randomisiert-kontrollierten Studien zum Einsatz von IVIg vs IMLg bei Patienten  
36 mit unterschiedlichen Ursachen des Antikörpermangels, wurden auch Patienten mit CVID  
37 eingeschlossen (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Roifman 1987). Der klinische Nutzen  
38 konnte zusätzlich in prospektiven Studien (Cunningham-Rundles et al., 1984), in einer Reihe  
39 größerer prospektiver Kohortenstudien (de Gracia et al., 2004; Quinti et al., 2007; Lucas et al.,  
40 2010) sowie in mehreren retrospektiven Fallserien (Skull&Kemp, 1996; Busse et al., 2002;  
41 Aghamohammadi et al., 2004) eindeutig gezeigt werden. Die Studien sind im Anhang in Tabelle  
42 B dargestellt.

43 Klinisch können bei den betroffenen Patienten sowohl eine erhöhte Infektionsneigung, als  
44 auch Zeichen der Immundysregulation vorliegen. Auf die entsprechenden  
45 Behandlungsaspekte wird im Abschnitt IV.2. „Management und Therapiemöglichkeiten nicht-  
46 infektiöser Manifestationen“ eingegangen. Es liegen keine Studien zu der Fragestellung vor, ob  
47 Patienten mit CVID ohne pathologische Infektionsanfälligkeit, aber mit Zeichen der

1 Immundysregulation von einer Immunglobulinersatztherapie profitieren. Aktuelle Daten einer  
 2 retrospektiven Analyse von Patienten mit CVID unter subkutaner bzw. intravenöser  
 3 Immunglobulingabe deuten darauf hin, dass Patienten mit IgG-Spiegeln < 7g/L ein erhöhtes  
 4 Risiko für Immunzytopenien (ITP) haben können (Scheuerlein et al., 2018). Zusätzlich wurde in  
 5 der prospektiven Kohortenstudie von Quinti et al. beobachtet, dass die Prävalenzen von  
 6 Autoimmunthrombozytopenien, Autoimmunanämien und Autoimmunneutropenien unter  
 7 regelmäßiger Immunglobulintherapie im Vergleich zum Zeitraum vor Diagnose und ohne  
 8 Therapie abnimmt (5,6 vs 2,6 bzw. je 2,7 vs 1,1) (Quinti et al., 2007).

9

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

Common variable immunodeficiency disorder (CVID)	<p><b>Mind. einer der folgenden Punkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pathologische Infektionsanfälligkeit</li> <li>• Zeichen der Autoimmunität</li> <li>• Granulomatöse Erkrankungen</li> <li>• unklare polyklonale Lymphoproliferationen</li> <li>• positive Familienanamnese für primäre Antikörpermangelkrankungen</li> </ul> <p><b>UND</b> Verminderung von IgG und IgA mit oder ohne verminderten Werten für IgM (mind. zweimalig gemessen; &gt;2SD der Altersnorm);</p> <p><b>UND</b> mind. einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eingeschränkte Impfantwort (und oder verminderte Isohämagglutinine); Nachweis vermindelter spezifischer Antikörper, wenn protektive Werte definiert sind</li> <li>• verminderter Anteil klassen-gewechselter Gedächtnis B-Zellen (&lt;70% der Altersnorm)</li> </ul> <p><b>UND</b> Ausschluss sekundärer Ursachen der Hypogammaglobulinämie</p> <p><b>UND</b> Diagnosestellung nach dem 4. Lebensjahr (Auftreten von Symptomen auch früher möglich)</p> <p><b>UND</b> 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"> <li>• CD4 Zellzahl/Microliter: 2-6y &lt;300, 6-12y &lt;250, &gt;12y &lt;200</li> <li>• % naive CD4: 2-6y &lt;25%, 6-16y &lt;20%, &gt;16y &lt;10%</li> <li>• Fehlende T cell Proliferation</li> </ul>
--	---

12

13

14 **KERNAUSSAGE 3a:**

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

18

19 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

**KERNAUSSAGE 3b:**

**„Bei Patienten mit primären Antikörpermangelerkrankungen 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. Antikörpermangelerkrankungen 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 Antikörpermangelerkrankungen (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). Es liegen keine prospektiven Studien über den Nutzen einer Immunglobulinersatztherapie in dieser Patientengruppe vor. In einer retrospektiven Untersuchung berichten Driessen et al., dass 12/21 Patienten mit uAD infolge erhöhter Infektionsanfälligkeit eine regelmäßige Immunglobulingabe erhalten (Driessen et al., 2013). Die Entscheidung über eine etwaige Immunglobulinersatztherapie sollte individuell vom Ausmaß der IgG-Reduktion und der Infektionsanfälligkeit abhängen. Einige Patienten sind entsprechend der Impfantwort als *Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort* zu kategorisieren (siehe oben).

Es liegen keine Studienergebnisse vor, anhand derer ein Schwellenwert für den Beginn einer Immunglobulinsubstitution etabliert werden konnte. Bei einer Reihe von Zulassungsstudien wurden auch Patienten mit unclassified antibody deficiency (idiopathische Hypogammaglobulinämie) mit untersucht (Church et al., 2006; Wasserman et al., 2011) und ein klinischer Nutzen der Immunglobulintherapie gezeigt (Übersicht im Anhang in Tabelle O). 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. Bei Vorhandensein von Bronchiektasen, welche sowohl in der o.g. Arbeit von Driessen et al. als auch in einer aktuellen Analyse (Janssen et al., 2018) in 24% bzw. 44% der Patienten mit uAD nachgewiesen wurden, erscheint eine regelmäßige Immunglobulinsubstitution gerechtfertigt.

1  
2  
3  
4  
5

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

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

6  
7  
8

ii. Spezifischer Antikörpermangel

9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

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). Bezüglich der Diagnosestellung dieses Krankheitsbildes möchten wir auf Tabelle 9 und entsprechende Übersichtsarbeiten verweisen (z.B. Perez, et al 2017, Bonilla, et al., 2017). 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.

18  
19

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

Phänotyp	Impfantwort auf PPV23 (Alter>6 Jahre)	Impfantwort auf PPV23 (Alter<6 Jahre)	Bemerkung
<b>Schwer</b>	≤2 protektive Titer (≥1.3µg/mL)	≤2 protektive Titer (≥1.3µg/mL)	Auch die protektiven Titer sind niedrig-normal
<b>Moderat</b>	<70% der Serotypen protektiv (≥1.3µg/mL)	<50% der Serotypen protektiv (≥1.3µg/mL)	Protektive Titer gegen ≥3 Serotypen
<b>Mild</b>	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 $\geq 50\%$ (Alter <6 Jahre) bzw. $\geq 70\%$ (Alter >6 Jahre) der Serotypen
---------------	--	--	---

1

2 Wenn die Studien mit IgG-Subklassen-Mangel kombiniert mit spezifischen Antikörpermangel  
3 berücksichtigt werden, so existieren für den Einsatz von Immunglobulinen bei dieser  
4 Patientengruppe drei prospektive Studien mit kleiner Fallzahl (Bernatowska-Matuszkiewicz et al.,  
5 1991; Barlan et al., 1993; Abdou et al., 2009). Obwohl ein spezifischer Antikörpermangel  
6 hinweisend für das Vorliegen weiterer klinisch relevanter primärer Immundefekte sein kann,  
7 berichteten Ruuskanen et al., dass insbesondere bei Kindern eine spontane Rekonvaleszenz häufig  
8 zu beobachten ist (8/10 Kindern). Nur bei zwei Kindern war eine temporäre Prophylaxe mit  
9 TMP/SMX und IVIg erforderlich (Ruuskanen et al., 2012). In einer kleinen retrospektiven Studie mit  
10 20 Patienten mit schwerem Asthma bronchiale und im Verlauf diagnostizierten selektiven  
11 Antikörpermangel zeigte sich unter IVIg 400-600mg/kgKG alle 3-4 Wochen ein Rückgang von  
12 Hospitalisationen und Atemwegsinfektionen (Schwartz et al., 2006). In den US-amerikanischen  
13 (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), American College of Allergy,  
14 Asthma and Immunology (ACAAI) und Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI)  
15 Empfehlungen sowie gemäß den Empfehlungen in Großbritannien (Third National Immunglobulin-  
16 Database Report UK; Department of Health Recommendations (UK)) werden zunächst der Einsatz  
17 von prophylaktischen Antibiotika empfohlen (Bonilla et al., 2015; *Guidelines for Immunglobulin*  
18 *Use*. 2nd ed. UK 2011). Der Einsatz einer Immunglobulinsersatztherapie wird empfohlen bei:

19

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

25

26 In einer 2010 veröffentlichten Umfrage unter Immunologen in den USA ergab sich, dass 80% der  
27 Patienten mit SAD mit Immunglobulinen behandelt werden (Yong et al., 2010). Ein spezifischer  
28 Antikörpermangel sollte stets Anlass zu einer weiterführenden immunologischen Diagnostik geben,  
29 um andere damit einhergehende primäre Immundefekte nicht zu übersehen.

30

### 31 *iii. Ausgewählte monogenetische PID mit quantitativer und / oder qualitativer Störung der Antikörper*

32 Zusätzlich zu den aufgeführten Krankheitsgruppen, gibt es weitere primäre Immundefekte bei  
33 denen trotz normaler Immunglobulinspiegel ein wahrscheinlicher Nutzen für eine prophylaktische  
34 Therapie mit Immunglobulinen besteht. Für Patienten mit schweren Defekten der angeborenen  
35 Immunität (z.B. NEMO, IRAK4, MyD88, Ataxia-teleangiectasia u.a.) wird je nach Erkrankung, Klinik  
36 und Immunglobulinspiegeln eine ergänzende prophylaktische Immunglobulinsubstitution  
37 empfohlen (Sanal et al., 1999; Picard et al., 2011; McKelvie et al., 2014; Gobin et al., 2017).

38 Ein möglicher Nutzen besteht auch für Patienten mit autosomal dominant vererbtem Hyper-IgE-  
39 Syndrom (HIES) durch Mutationen in *STAT3* (AD-HIES). Es konnten reduzierte zelluläre und  
40 humorale Impfantworten sowie eine verminderte IgG-Antwort gegen *Staphylokokkus aureus*  
41 nachgewiesen werden (Sheerin&Buckley, 1991; Leung et al., 1988; Stentzel et al., 2017). Eine

1 Substitution von IgG kann daher auch bei Patienten mit AD-HIES mit IgG-Subklassenmangel sinnvoll  
2 sein (Stentzel et al, 2017).

7 **KERNAUSSAGE 4:**

8 „Bei primären Antikörpermangelkrankungen mit Hypogammaglobulinämie (Verminderung des  
9 IgG-Spiegels) und pathologischer Infektionsanfälligkeit sollte auch bei erhaltener spezifischer IgG-  
10 Antwort eine Immunglobulinsersatztherapie erwogen werden.“

12 **Expertenkonsensus: Konsens**

14  
15 **c. Antikörpermangelkrankungen mit möglichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:**

16  
17 *i. IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA/IgG-Subklassenmangel*

18 Zur Therapie des IgG-Subklassenmangels, bei dem eine oder mehrere IgG-Subklassen bei  
19 normwertigen Gesamt-IgG und normaler Anzahl an B-Zellen erniedrigt sind, ist die Studienlage  
20 unzureichend. Die einzige retrospektive Studie mit größerer Fallzahl (n=132 bzw. 786  
21 Patientenjahre) berichtet für Patienten mit isoliertem oder kombiniertem Mangel der  
22 Subklassen IgG1-3 einen Rückgang der Antibiotika-pflichtigen Infektionen um >50% bei 92/132  
23 Patienten (Olinder-Nielsen et al., 2007). Es fehlen jedoch Angaben zur Pneumokokken-  
24 Impfantwort und den verwendeten IgG-Subklassen Referenzwerten. 56% der Patienten hatten  
25 zusätzlich Asthma bronchiale/COPD. Auch in der prospektiven Studie von Bernatowska-  
26 Matuszkiewicz et al., 1991 findet sich ein hoher Anteil an Patienten mit Asthma bronchiale  
27 (19/30 Patienten). Von 30 untersuchten Patienten wiesen lediglich 9 Patienten einen isolierten  
28 IgG3 oder kombinierten IgG3- und IgG4-Subklassenmangel auf, alle anderen Patienten hatten  
29 die (zusätzliche) Diagnose eines spezifischen Antikörpermangels (specific antibody deficiency:  
30 SAD, siehe unten). In einer weiteren kleinen prospektiven Studie weisen 6 Patienten einen IgG-  
31 Subklassenmangel in Kombination mit einem spezifischen Pneumokokken-Antikörperdefekt  
32 gegen  $\geq 5$  Serotypen auf, nur bei 2 Patienten findet sich ein IgG-Subklassenmangel mit  
33 spezifischen Pneumokokken-Antikörperdefekt gegen wenige (1 bis 2) Serotypen (Abdou et al.,  
34 2009). Barlan et al. zeigten in einer prospektiven Studie bei Patienten mit IgG3-  
35 Subklassenmangel und persistierend, rezidivierenden Infektionen unter Antibiotika-  
36 Prophylaxe, dass bei 12 Patienten unter IVIg-Therapie die Infektionsrate signifikant reduziert  
37 werden konnte (Barlan et al., 1993). Eine aktuelle retrospektive Studie bei 13 erwachsenen  
38 Patienten mit IgG3-Subklassen-Mangel ist methodisch unzureichend, um einen klinischen  
39 Nutzen einer Immunglobulintherapie in dieser Patientengruppe ableiten zu können  
40 (Abrahamian et al., 2010). Eine Übersicht der Studien befindet sich im Anhang als Tabelle C.

41 Die Kombination aus IgA-Defizienz und IgG2-Subklassen-Mangel sollte insbesondere bei  
42 Kindern Anlass für eine weiterführende immunologische Abklärung geben, da z.B. viele  
43 Patienten mit Ataxia teleangiectasia (AT) mit dieser Antikörpermangel-Kombination auffällig  
44 werden (Driessen et al., 2013a).

1 In Zusammenschau sind die Patientenzahlen gering und die Vergleichbarkeit der  
2 Patientenkohorten und der verschiedenen Subklassen-Entitäten sehr eingeschränkt.

3  
4  
5  
6  
7  
8 **KERNAUSSAGE 5:**

9 „Bei isoliertem oder kombiniertem Mangel der IgG1-3-Subklassen mit pathologischer  
10 Infektionsanfälligkeit kann nach erfolgloser Antibiotikaphylaxe eine  
11 Immunglobulinsersatztherapie erwogen werden.“

12  
13 **Evidenzlevel: 4; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

14  
15 *ii. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters (transient*  
16 *hypogammaglobuliemia of infancy – THI):*

17 Die THI ist eine passagere Verminderung der Immunglobuline im Serum im Kleinkindalter,  
18 welche sich im weiteren Verlauf spontan normalisieren. Die spezifische Antikörperbildung, z.B.  
19 nach Impfung, ist normal. Eine Studie zum Einsatz von Immunglobulinsubstitution an 13  
20 Kindern mit dieser Form des Antikörpermangels (Duse et al., 2010) konnte aufgrund der  
21 kleinen Population und des kurzen Interventions- (2-3 Monate) und Beobachtungszeitraums  
22 sowie fehlenden Angaben zur Infektionsrate vor und nach Immunglobulinsubstitution keinen  
23 Beleg zur Effektivität einer Immunglobulintherapie erbringen. In einer retrospektiven Analyse  
24 von 66 Kindern mit transitorischer Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters wurden 43  
25 Kinder mit IVIg (400-500mg/kgKG alle 6-8 Wochen) behandelt, 23 Kinder erhielten keine  
26 Therapie oder eine Antibiotikaphylaxe. Die Gruppen unterschieden sich im Hinblick auf die  
27 Infektionsrate und IgG-Spiegel erheblich. Obgleich ein Rückgang der Infektionshäufigkeit zu  
28 beobachten war, so waren die Daten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht statistisch  
29 signifikant (p: 0,446). Es fanden sich keine Hinweise für eine Verzögerung der spontanen IgG-  
30 Normalisierung durch die IVIg-Therapie (Memmedova et al., 2013).

31  
32  
33 **d. Antikörpermangelkrankungen mit unwahrscheinlichem Nutzen einer**  
34 **Immunglobulinsubstitution:**

35  
36 *i. Selektiver IgA-Mangel:*

37 Der selektive IgA-Mangel stellt keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar. Eine  
38 Pilotstudie von 1997 untersuchte zehn Patienten mit isoliertem IgA-Mangel und einer  
39 erhöhten Infektionsanfälligkeit mit mehr als vier Infektionen pro Jahr, die einer antibiotischen  
40 Therapie bedurften. Nach Einleitung einer wöchentlichen SCIg-Gabe mit 100mg/kgKG/Woche  
41 über 18-43 Monate sank die Infektionsrate signifikant (Gustafson et al., 1997). Da dies die  
42 einzige Studie ist, kann bei sehr kleiner Population hieraus keine Empfehlung abgeleitet



1 werden. Da Übergänge zum CVID beschrieben wurden sind je nach klinischem Beschwerdebild  
2 Verlaufskontrollen ratsam (Espanol et al., 1996; Aghamohammadi et al., 2008).

3  
4  
5 *ii. Selektiver IgM-Mangel:*

6 Für den selektiven IgM-Mangel liegen nur kleinere retrospektive Studien vor. Die  
7 Heterogenität der untersuchten Populationen (teils isolierter IgM-Mangel, teils IgM-Mangel in  
8 Kombination mit IgG-Subklassenmangel sowie unterschiedliche Grenzwerte für die Definition  
9 des selektiven IgM-Mangels) erschwert die Interpretation zusätzlich. Obgleich Patienten mit  
10 einer erhöhten Infektionsanfälligkeit auffällig werden können ist der Nutzen einer zusätzlichen  
11 Immunglobulinsubstitution umstritten. In einer aktuellen europäischen Kohorte von 17  
12 Patienten mit selektivem IgM-Mangel waren 6/17 klinisch asymptomatisch. Bis auf einen  
13 Patienten, welcher im Verlauf ein Good Syndrom entwickelte, waren weder eine  
14 prophylaktische Antibiotikatherapie noch eine Immunglobulingabe erfolgt (Chovancova et al.,  
15 2017). In einer US-amerikanischen Kohorte präsentierten sich 12/15 Patienten mit erhöhter  
16 Infektionsneigung. Eine systematische Untersuchung des klinischen Verlaufs der  
17 Infektionsneigung der fünf mit IVIg behandelten Patienten liegt nicht vor (gemäß Autoren  
18 gutes klinisches Ansprechen) (Yel et al., 2009). In der größten Kohorte von erwachsenen  
19 Patienten mit selektivem IgM-Mangel präsentierten sich 64% der 36 Patienten mit vermehrten  
20 Atemwegsinfekten. Eine Immunglobulingabe erfolgte nicht (Goldstein et al., 2006). Die  
21 Ableitung einer Empfehlung ist auf Grundlage der aktuellen Daten nicht möglich. Ein selektiver  
22 IgM-Mangel sollte stets Anlass zu einer weiterführenden immunologischen Abklärung geben.

23  
24  
25 *iii. IgG4-Subklassenmangel*

26  
27 Für den isolierten IgG4-Subklassenmangel liegen keine Studien zur Beurteilung eines klinischen  
28 Nutzens einer Immunglobulinersatztherapie vor. Die molekulare Struktur und die sehr große  
29 Spannweite des Normbereichs sprechen pathophysiologisch gegen eine nicht-redundante  
30 Funktion in der Infektionsabwehr. Es handelt sich beim isolierten IgG4-Subklassenmangel um  
31 keinen prophylaktisch, insbesondere durch IgG-Substitution behandelbaren Immundefekt.  
32  
33

34 **KERNAUSSAGE 6:**

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

38  
39 **Expertenkonsensus: Konsens**

40  
41 **e. Antikörpermangelkrankungen mit begleitender Einschränkung der T-zellulären Immunität und**  
42 **unbekannter genetischer Grundlage / combined immunodeficiency (CID):**

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

- 1 (a) Reduktion der CD4-Zellen: <300/μl bei Alter 2-6 Jahre, <250/μl bei Alter 6-12 Jahre,  
2 <200/μl bei Alter >12 Jahre;  
3 (b) verminderter prozentualer Anteil der naiven CD4-Zellen: <25% bei Alter 2-6 Jahre,  
4 <20% bei Alter 6-16 Jahre, <10% bei Alter >16 Jahre;  
5 (c) fehlende T-Zellantwort nach Mitogen- oder TCR-Stimulation;  
6

7 ist von einem erhöhten Risiko für (opportunistische) Infektionen auszugehen (Bertinchamp et al.,  
8 2016). Eine zusätzliche Antibiotikaprophylaxe mit TMP/SMX wird empfohlen (siehe Kapitel: Supportive  
9 Maßnahmen- antiinfektiöse Therapie). Eine weiterführende genetische Abklärung zur Einordnung der  
10 Erkrankung wird empfohlen. Eine klare Abgrenzung zur Diagnose CVID ist im Sinne eines CVID-CID-  
11 Kontinuums nicht immer möglich. Bei starker Einschränkung der T-zellulären Immunität ist eine IgG-  
12 Substitution auch in Kombination mit prophylaktischer Antibiotika Gabe nicht ausreichend. Die  
13 Betreuung dieser Patienten an einem Zentrum mit Erfahrung in allogener Stammzelltransplantation ist  
14 dringend geboten (siehe Tabelle D).

15

**KERNAUSSAGE 7:**

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

21

**Expertenkonsensus: starker Konsens**

23

24

## IV.1.4. Durchführung:

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

29 In Deutschland stehen gegenwärtig 18 verschiedene Immunglobulinprodukte zur Auswahl von denen  
30 vier für die subkutane Applikation zugelassen sind (siehe Tabelle P im Anhang). Auf verfügbare  
31 Präparate in der Schweiz und in Österreich siehe „Arzneimittelkompendium der Schweiz“  
32 ([www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)) bzw. „Arzneimittelinformation für Österreich“ ([www.ami-info.at](http://www.ami-info.at)). Auf  
33 europäischer Ebene erfolgt die Arzneimittelüberwachung über die „Europäische Arzneimittelagentur  
34 (European Medicines Agency, EMA/[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Bezüglich möglicher Unterschiede der  
35 Qualitätsmerkmale wird auf die Herstellerangaben verwiesen. In den Zulassungsstudien werden  
36 jedoch meist Präparate eines Herstellers miteinander verglichen, sodass kein Präparat eines  
37 Herstellers besonders empfohlen werden kann. Alle Präparate zeigen im Rahmen von  
38 Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Infektionsrate (s. Tab. Q im  
39 Anhang).

40

41

**KERNAUSSAGE 8:**

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

3  
4 **Expertenkonsensus: Konsens**

5  
6  
7  
8 a. Applikationsformen

9  
10 Es stehen in der Immunglobulinsubstitutionstherapie verschiedene Applikationsformen zur  
11 Verfügung. Die intravenöse Immunglobulingabe (IVIg) ist nur für die Gabe unter ärztlicher  
12 Aufsicht zugelassen und muss daher in einer mit dieser Therapieform vertrauten Klinik,  
13 Ambulanz oder Praxis verabreicht werden. Die subkutane Applikation (SCIg) ist explizit auch  
14 als Heimtherapie zugelassen. Der intramuskulären Gabe (IMIg) kommt hingegen keine  
15 Bedeutung zu, da diese Applikationsform nicht mehr empfohlen wird.

16  
17 i. Gabe unter ärztlicher Aufsicht: IVIg (intravenöse Immunglobulintherapie)

18  
19 Die früheren Studien zum klinischen Nutzen einer Immunglobulinsubstitutionstherapie  
20 bei primären Antikörpermangelkrankungen wurden fast ausschliesslich mit der  
21 intravenösen Applikationsform untersucht und bestätigt (u.a. Nolte et al., 1979;  
22 Ammann et al., 1982; Cunningham-Rundles et al., 1983; Roifman et al., 1987;  
23 Bernatowska et al., 1987). In Deutschland ist diese Applikationsart nur unter  
24 ärztlicher Aufsicht zugelassen.

25  
26 ii. Heimtherapie:

27 Es zeigte sich unter subkutaner Immunglobulinsubstitution im Vergleich zu IVIg  
28 eine Verbesserung der „Health-related quality of life“ (Gardulf et al., 1995; Gardulf  
29 et al., 2004; Nicolay et al., 2006; Fasth&Nystrom, 2008, Gardulf et al., 2008). Dies  
30 liegt vor allem an der Möglichkeit der Selbstapplikation im Rahmen einer  
31 Heimtherapie. Abrahamsen et al. zeigten an acht Patienten, die zuvor IMIg oder  
32 IVIg erhalten hatten, ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Sicherheit der im  
33 Rahmen der Heimtherapie applizierten SCIg (Abrahamsen et al., 1996). Ein Review  
34 aus dem Jahr 2006 über die Entwicklung der HrQoL nach Einleitung der  
35 Heimtherapie zeigte eine signifikante Verbesserung und Patientenzufriedenheit  
36 (Gardulf&Nicolay, 2006).

37  
38 Eine Heimselbstbehandlung kann neben den Vorteilen einer freien Zeiteinteilung  
39 und des geringen Aufwandes durch die verminderte Abhängigkeit von  
40 medizinischem Fachpersonal das Krankheitsverständnis des Patienten und die  
41 damit zusammenhängende Therapiecompliance positiv beeinflussen. Die  
42 Heimtherapie ist bei guter Compliance und nach ausführlicher Schulung und unter  
43 Mitbetreuung durch ein immunologisch erfahrenes Zentrum bzw. Praxis zu  
44 empfehlen. Neben dem Erkennen unerwünschter Wirkungen und den zu  
45 ergreifenden Maßnahmen gehören der Umgang mit der Infusionspumpe und die  
46 Nadellänge zu dieser Schulung. In der Praxis ist es üblich, die erste Applikation im  
47 Rahmen dieser Schulung unter Aufsicht eines mit dieser Technik vertrauten Arztes

1 durchzuführen. Eine Übersicht über die Studien zur Heimtherapie befindet sich im  
2 Anhang (Tabelle F).

3

4 Vor Beginn einer Heimtherapie gelten die gleichen Aufklärungspflichten des  
5 behandelnden Arztes. Ein schriftliches Einverständnis für die subkutane  
6 Immunglobulinsubstitution als Heimtherapie muss vor Therapiebeginn vorliegen.

7

8

9 *SCIg (subkutane Immunglobulintherapie):*

10 Nachdem die erste Immunglobulintherapie bei PID überhaupt subkutan  
11 verabreicht wurde (Bruton, 1952), wurde diese Applikationsart erst in den 1980er  
12 Jahren wieder aufgegriffen und weiterentwickelt (Ugazio et al., 1982; Roord et al.,  
13 1982; Welch & Steihm, 1983; Gardulf et al., 1991).

14 Es liegen keine Placebo-kontrollierten Studien für den Einsatz der SCIg-Therapie  
15 vor. Derartige Studien sind nicht erforderlich, da infolge des Nachweises  
16 vergleichbarer IgG-Spiegel unter SCIg- und IVIg-Therapie von einer vergleichbaren  
17 Wirksamkeit bei stabileren Spiegeln auszugehen ist. In einer Vielzahl von  
18 (Zulassungs)studien konnte eine Gleichwertigkeit hinsichtlich der Verträglichkeit  
19 und des therapeutischen Effektes von IVIg und SCIg gezeigt werden (Gardulf, 1995;  
20 Chapel et al., 2000; Berger, 2004a; Gardulf et al., 2006; Ochs et al., 2006; Fath et  
21 al., 2007; Hagan et al., 2010; Borte et al., 2011a und 2011b).

22 Im Vergleich zur IVIg-Therapie besteht für die SCIg-Therapie Möglichkeit der  
23 Heimtherapie. Dabei wird ein Immunglobulinpräparat mittels Katheter und  
24 Infusionspumpe (oder per Hand als „rapid push“ Verfahren) ins Subkutangewebe  
25 von Bauchhaut, Oberschenkel oder Arm infundiert. Die Immunglobuline werden  
26 über die Lymphwege aufgenommen und in das venöse System in die Blutbahn  
27 eingeschwemmt.

28

29

30 *fSCIg (facilitated / unterstützte subkutane Immunglobulintherapie):*

31

32 Unter „facilitated“/unterstützter subkutaner Immunglobulintherapie versteht  
33 man die subkutane Applikation von Immunglobulinen in Kombination mit zuvor  
34 subkutan applizierter rekombinanter Hyaluronidase. Die Gabe erfolgt in  
35 Abständen von 2 – 4 Wochen, da Hyaluronidase die subkutane Deponierung  
36 größerer Immunglobulin-Mengen als bei alleiniger subkutaner Applikation  
37 erleichtert. Publiziert sind bisher die Erfahrungen der fSCIG bei 83 Patienten (24  
38 älter als 4 Jahre und jünger als 18 Jahre; 59 älter als 18 Jahre) über mehr als 180  
39 Patientenjahre mit einer maximalen Beobachtungszeit von 3 Jahren. Appliziert  
40 wurde eine IgG-Dosis von > 150 mg/ kg Körpergewicht/ Woche. Die Häufigkeit von  
41 Infektionen ist unter unterstützter IgG-Gabe gleich der unter subkutaner oder  
42 intravenöser IgG-Gabe. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.  
43 Ebenfalls berichtet wurde von Antikörpern gegen rekombinante Hyaluronidase,  
44 deren Bedeutung für diesen Therapieansatz aber noch nicht abgesehen werden  
45 kann, da diese auch in gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden können  
46 (Wasserman et al, 2016a).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45

iii. IMIg (intramuskuläre Immunglobulintherapie)

Die Überlegenheit der intravenösen gegenüber der intramuskulären Applikation von Immunglobulinen ließ sich bezüglich der Reduktion der Infektionshäufigkeit in mehreren randomisierten Studien belegen (Nolte et al., 1979; Ammann et al., 1982; Garbett et al., 1989). Details können in den Tabellen im Anhang nachgeschlagen oder in den Originalarbeiten nachgelesen werden (Tabelle E im Anhang). Die intramuskuläre Applikation von polyvalenten Immunglobulinen wird nicht empfohlen.

In Deutschland sind gemäß den Daten des PID-NET Registers 70% der 1245 erfassten Patienten mit primären Immundefekten und regelmäßiger Immunglobulinersatzgabe unter subkutaner Immunglobulintherapie (El-Helou et al., Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon). Eine Analyse pharmakoökonomischer Daten von 2005 zum Vergleich von IVIg und SCIg basierend auf den Untersuchungen von Gardulf und Chapel sowie einer in Deutschland durchgeführten Umfrage zeigte für die subkutane Immunglobulinsubstitution einen Vorteil im Kostenvergleich (Högy et al., 2005).

**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“ zu betrachten ist.

*IVIg:*

1 Bereits für die heutzutage nicht mehr verwendete intramuskuläre Immunglobulintherapie  
2 konnte ein klinischer Nutzen unter einer höher dosierten IMIg-Therapie (100 mg vs 200 mg/kg  
3 KG/Monat) gezeigt werden (Squire et al., 1969). In den frühen Studien mit niedriger  
4 monatlicher IVIg-Dosis und niedrigem angestrebten IgG-Talspiegel konnte zunächst die  
5 Verträglichkeit der IVIg-Therapie gezeigt werden. Da in vielen dieser Studien der IgG-Talspiegel  
6 < 4 g/L, teils < 2 g/L lag, konnte allerdings kein wesentlicher Nutzen im Sinne eines Rückganges  
7 der Infektionsanfälligkeit beobachtet werden (Schiff et al., 1984; Sorensen&Polmar, 1984;  
8 Pruzanski et al., 1996). Hingegen wurde in den beiden randomisiert-kontrollierten Studien von  
9 Roifman und Nolte (Nolte et al., 1979; Roifman et al., 1987) sowie in der Kohortenstudie von  
10 Bernatowska ein deutlicher klinischer Nutzen beobachtet (Bernatowska et al., 1987).

11 Bereits 1984 beschrieben Eibl et al. in einer prospektiven Studie mit 16 Patienten die große  
12 Variabilität für die benötigte monatliche Immunglobulindosis (54 bis 500 mg/kg KG) (Eibl et al.,  
13 1984). Die große individuelle Variabilität von Infektionsrate und Immunglobulindosis bzw. IgG-  
14 Talspiegel wurde ebenfalls in der Studie von Lucas (Lucas et al., 2010) beschrieben. Es wurden  
15 über einen Zeitraum von 22 Jahren die Talspiegel und Infektionsraten bei 90 Patienten mit  
16 CVID und 15 Patienten mit XLA unter Immunglobulinsubstitutionstherapie erfasst. Eine  
17 Anpassung der Immunglobulindosis erfolgte entsprechend der klinischen Symptomatik und  
18 resultierte in einer Dosiserhöhung um 150 mg/kg/Monat bei Auftreten von mehr als drei  
19 moderaten Infektionen pro Jahr. Die individuelle Dosis variierte zwischen 200 und 1200  
20 mg/kg/Monat.

21 Es gibt ausreichend Evidenz, dass die Dauer und Schwere der Infektionen umgekehrt  
22 proportional zur Immunglobulindosis ist und ein Talspiegel von > 4,5 g/L zur Reduktion der  
23 bakteriellen Infektionsrate führt (s.u.).

24 Studien zu unterschiedlichen Dosierungen sind aufgrund der oft verwendeten  
25 unterschiedlichen Applikationsarten nur sehr limitiert zu vergleichen. Der Vergleich zweier  
26 Dosierungen (300mg bei Erwachsenen bzw. bei Kindern 400 mg/kgKG/Monat vs. 600 mg  
27 (Erwachsene) bzw. 800 mg/kgKG/Monat) einer IVIg-Präparation über jeweils neun Monate in  
28 einer randomisierten, doppelblinden, cross-over Studie ohne industrielles Sponsoring zeigte  
29 eine signifikante Reduktion der Infektionsrate und -dauer bei Verdopplung der üblichen  
30 monatlichen IVIg-Dosis (Eijkhout et al., 2001).

31 In einer weiteren randomisierten cross-over Studie mit 12 Patienten mit primären  
32 Antikörpermangelsyndromen und chronischen pulmonalen Infektionen wurde über sechs  
33 Monate mit unterschiedlichen Dosierungen eines IVIg-Präparates (600 mg/kgKG vs. 200  
34 mg/kgKG) behandelt. Erwartungsgemäß wurden mit höheren Dosierungen höhere IgG-  
35 Talspiegel erreicht. Die Gabe einer höheren monatlichen Immunglobulindosis bewirkte eine  
36 Reduktion der akuten Infektionen im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigeren Dosis (Roifman  
37 et al., 1987).

38 Ein Vergleich von monatlich 150 mg/kgKG und 500 mg/kgKG an 12 Patienten über 2 Jahre mit  
39 Cross-over-Design zeigte für die höhere Dosis eine signifikante Reduktion der Infektionsrate  
40 und positiven Einfluss auf Lungenfunktionsparameter (Bernatowska et al., 1987). Der Vergleich  
41 drei verschiedener Therapieregime untersuchte an 29 XLA-Patienten 100 mg/kgKG i.m. vs. <  
42 200 mg/kg i.v. vs. > 400 mg/kg i.v.) und konnte abgesehen von einem klaren Vorteil der  
43 intravenösen Applikation auch einen Vorteil der höheren Dosis auf die Infektionsrate zeigen  
44 (Liese et al., 1992).

45

1 Eine Metaanalyse von 2010 zur Inzidenz der Pneumonie in Abhängigkeit des Talspiegels unter  
2 IVIg-Therapie zeigte für diese eine 5-fach höhere Inzidenz bei einem Talspiegel von 5 g/L im  
3 Vergleich zu Talspiegeln von 10 g/L. Insgesamt ist diese Inzidenz mit 0,113  
4 Pneumonien/Patient/Jahr bei einem Talspiegel von 5 g/L im Vergleich zu 0,023 bei einem  
5 Talspiegel von 10g/L sehr gering. Nicht berücksichtigt wurden hier die Rate an unerwünschten  
6 Wirkungen sowie die Rate an Infektionen insgesamt (Orange et al., 2010).

7 Insgesamt zeigt sich eine Vermeidung von Infektionen bei sehr unterschiedlichen Talspiegeln  
8 in Abhängigkeit von Komorbiditäten und der Grunderkrankung (z.B. XLA oder CVID) und  
9 unterstützt somit ebenfalls den Stellenwert einer individuellen Dosisfindung. Mögliche  
10 Besonderheiten in der Dosis werden weiter unten kommentiert (s.u.). Eine prospektive Studie  
11 zur Ermittlung von ausreichenden Talspiegeln für die IVIg-Substitution bei Patienten mit  
12 komplettem Antikörpermangel bei XLA fehlt. Suri D et al. (Suri et al., 2017) dokumentierten in  
13 einer indischen Kohorte von 14 Patienten mit XLA prospektiv die Rate an schweren und milden  
14 Infektionen und die IgG-Talspiegel. Der mediane Serum IgG-Spiegel lag zum Zeitpunkt  
15 schwerer Infektionen bei 244 mg/dl (177-352 mg/dl), bei Minorinfektionen bei 335 mg/dl,  
16 asymptomatische Patienten hatten einen medianen IgG-Talspiegel von 440 mg/dl (p<0.0001).  
17 Folgende Angaben wurden nicht in Form einer Kernaussage erstellt, sollten aber über die  
18 Kernaussage neun hinaus die Dosierung und Therapiesteuerung erläutern:

#### 19 20 Kasten 1: Talspiegel

- 21 • Bei Hypo- und Agammaglobulinämie wird eine Anfangsdosis von **mind. 400 mg/kgKG/Monat**  
22 empfohlen. Hierunter ist ein Talspiegel zu erreichen, der zu Infektionsfreiheit führt. Die in  
23 dieser Leitlinie analysierte Studienlage zeigt, dass unter intravenöser Immunglobulin-  
24 ersatztherapie ein IgG-Serum-Talspiegel von **4,5 g/L nicht unterschritten** werden sollte.  
25
  - 26 • Das schließt nicht aus, dass **individuell eine Infektionsfreiheit** nur bei höheren Talspiegeln zu  
27 erreichen ist. Nach Expertenmeinung kann dieser auch deutlich **über 10 g/L** liegen.  
28
  - 29 • Der IgG-Spiegel sollte sich nach der Grunderkrankung, dem Lebensalter, Komorbiditäten und  
30 der Infektionsanfälligkeit richten.  
31

32 Es ist die übliche Praxis der Mehrzahl der betreuenden Ärzte von Patienten mit primären  
33 Immundefekten in Europa und in den USA mit einer Standarddosis von 400-600mg/kgKG alle  
34 drei bis vier Wochen zu beginnen (Hernandez-Trujillo et al., 2012). Das übliche Intervall der  
35 IVIG Therapie beträgt 28 Tage. Es liegen keine Studien vor, die Dosisintervalle direkt  
36 miteinander vergleichen. Das Intervall muss – so wie die Dosis – individuell angepasst werden.  
37 Sollte es unter den üblichen Abständen zu Infekten kommen, insbesondere wenn diese kurz  
38 vor der nächsten geplanten Gabe auftreten, kann eine Erhöhung der Dosis oder Verkürzung  
39 des Intervalls auf 21 Tage nötig sein (Rojavin et al., 2016). Eine tabellarische Übersicht über die  
40 Studien zur Dosierung bei IVIg befindet sich im Anhang. Bei vergleichbarer klinischer  
41 Wirksamkeit kommt es infolge der Halbwertszeit bei Patienten mit IVIg erwartungsgemäß zu  
42 unterschiedlichen Spitzen- (kurz nach der Gabe) und Talspiegel (kurz vor der nächsten Gabe).  
43 Im Hinblick auf die Konzentration spezifischer Antikörper, konnten in einer aktuellen  
44 Untersuchung für die spezifischen Pneumokokken-IgG-Antikörper zum Zeitpunkt der Spitzen-  
45 und Talspiegel unter IVIg bzw. bei Patienten unter SCIG bei einem Therapieintervall von 3-4

1 Wochen zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede gemessen werden  
2 (Knutsen et al., 2015).

3 Für die Einstellung der Infusionsgeschwindigkeiten verweisen wir auf die jeweiligen Angaben  
4 der Hersteller. Es wird allgemein empfohlen, bei einer 10%igen Lösung mit einer langsamen  
5 Infusionsgeschwindigkeit von 0,5-1 ml/kgKG/h zu beginnen, da die meisten unerwünschten  
6 Wirkungen geschwindigkeitsassoziiert und besonders im Rahmen der ersten Applikationen  
7 auftreten. Je nach Verträglichkeit und Präparat kann die Infusionsgeschwindigkeit gesteigert  
8 werden. Bei nachfolgenden Infusionen ist eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in  
9 Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

10

11 *SCIg:*

12 Aufgrund des geringeren applizierbaren Volumens pro Injektionsstelle bei der SCIg-Gabe im  
13 Vergleich zur IVIg-Therapie sind häufigere Gaben erforderlich. Die SCIg Applikation erfolgt je  
14 nach Klinik und Körpergewicht meist 1-2x/Woche. Je nach Klinik und Volumen sind auch  
15 tägliche bzw. Gaben alle 2 Wochen möglich. Das maximale in das subkutane Fettgewebe  
16 injizierbare Volumen hängt u.a. vom Alter des Patienten ab. Auch andere, bisher unzureichend  
17 identifizierte Faktoren beeinflussen das maximal applizierbare Volumen. Es werden  
18 üblicherweise Volumina zwischen 10 bis maximal 25 ml pro Injektionsstelle appliziert. Nach  
19 einer evtl. erforderlichen Aufsättigungsdosis wird eine Erhaltungsdosis von 100-150 mg/kgKG  
20 wöchentlich verabreicht.

21 Bei Therapiebeginn werden in den ersten Wochen meist 2-3 subkutane Gaben appliziert. Somit  
22 kann ein schnelles Anheben der IgG-Werte im Serum unterstützt werden. Auch die initiale  
23 tägliche Gabe von SCIg-Präparaten über 5 aufeinanderfolgende Tage ist durchführbar und es  
24 konnte gezeigt werden, dass bei 17/18 Patienten dadurch am 12. Therapietag ein IgG-Spiegel  
25 von > 5g/L erreicht wird (Borte et al.,2011). Alternativ bietet eine IVIg-Loading-Dose und  
26 anschließende SCIg-Applikation den Vorteil, den Zeitraum zum Erreichen eines ausreichenden  
27 Talspiegels zu verkürzen.

28 Vergleichsstudien zwischen subkutaner und intravenöser Applikation zeigen eine gute  
29 Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer äquivalenten SCIg Dosis zu der zuvor  
30 verwendeten IVIg Dosis. Es konnten mit der gleichen Dosis SCIg wöchentlich appliziert höhere  
31 Talspiegel erreicht werden (siehe Kapitel Umstellung).

32 Die SCIg-Applikation folgt einer anderen Pharmakokinetik. Im Gegensatz zum Talspiegel bei  
33 der IVIg Gabe werden bei SCIg nur geringe Fluktuationen beobachtet, und Tal- und  
34 Spitzenspiegel unterscheiden sich nur geringfügig. In einer Population-Pharmakokinetik  
35 Berechnung wurde beschrieben, dass bei 20%iger Konzentration des  
36 Immunglobulinpräparates die Gabe auch unter 2-wöchentlicher Gabe in stabilen IgG-Spiegeln  
37 resultiert (Landersdorfer et al., 2013).

38 In einer Metaanalyse zur Korrelation von Immunglobulinspiegeln und Infektionsraten unter  
39 SCIg-Therapie wurden 12 klinische Studien mit insgesamt 471 Patienten und einem mittlern  
40 Beobachtungszeitraum von 11 Monaten eingeschlossen (Orange et al., 2012). Es zeigte sich  
41 eine inverse Korrelation zwischen der Höhe der IgG Konzentration im Serum und allen  
42 Infektionen ( $p = 0,03$ ), was einer Reduktion der jährlichen Infektionen um 0,38/Patientenjahr  
43 für einen Anstieg des IgG-Serumspiegels um 100 mg/dl entspricht. Die optimale Dosis der SCIg-  
44 Therapie zur Vermeidung von Infektionen lässt sich anhand der Studien jedoch nicht ermitteln  
45 und war auch nicht Teil der primären Fragestellung der eingeschlossenen Studien. In einer



1 größeren italienischen Studie wurde ein IgG Talspiegel von < 4,3 g/L als relevanter Risikofaktor  
2 für das Auftreten bakterieller Infektionen ermittelt. In Analogie zu Patienten ohne  
3 Immundefekte konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von strukturellen  
4 Lungenschäden einen weiteren Hauptrisikofaktor für bakterielle Infektionen darstellt (Quinti  
5 et al., 2011).

6 Für die Einstellung der Infusionsgeschwindigkeit verweisen wir auf die Angaben der jeweiligen  
7 Hersteller.

#### 8 *f*SCIg (*facilitated SCIg*):

9 Gemäß Herstellerangaben und wie in klinischen Studien beschrieben kann nach der  
10 Applikation der Hyaluronidase mit einer Flußrate von maximal 180 ml/h, die Infusion der  
11 Immunglobulinkomponente mit einer Injektionsgeschwindigkeit von maximal 300 ml/h  
12 erfolgen (Wasserman et al., 2012), bei Kindern unter 12 Jahren wurde diese jedoch auf 160  
13 ml/h reduziert (Wasserman et al., 2016b). Das maximal deponierte Volumen pro  
14 Infusionsstelle betrug dabei 300 ml bei Patienten < 40 kg und 600 ml bei Patienten > 40 kg  
15 (Wasserman et al., 2016b). Für die Einstellung der Infusionsgeschwindigkeit verweisen wir auf  
16 die Angaben des Herstellers.

17

#### 18 Besonderheiten:

19 Bei Patienten mit deutlich reduziertem oder deutlich erhöhtem Body Mass Index (BMI) kann  
20 insbesondere in der Einstellungsphase ein engmaschigeres Monitoring erforderlich sein. Da  
21 Patienten mit Adipositas infolge des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils generell, und  
22 zusätzlich unter einer höher dosierten IVIg-Therapie ein weiter erhöhtes Risiko für  
23 unerwünschte Wirkungen haben, kommt der Dosisanpassung eine wichtige Bedeutung zu. Da  
24 IgG-Moleküle eine niedrige Gewebegängigkeit in das Fettgewebe haben, dieses im Verhältnis  
25 ohnehin schlechter perfundiert wird, und bei adipösen Patienten das Blutvolumen eher mit 50  
26 ml/kgKG anstelle 70-75 ml/kgKG kalkuliert wird, scheint eine Anpassung der Körpergewichts-  
27 orientierten Formel für den monatlichen Gesamt-IgG-Bedarf sinnvoll (Hodgkinson et al., 2015).  
28 Eine Reihe von Studien bei Patienten mit Adipositas konnte diese Annahme bestätigen (Khan  
29 et al., 2011; Hodgkinson et al., 2015), so dass empfohlen wird zunächst mit dem adjusted body  
30 weight (wenn aktuelles Gewicht > 30% des idealen Körpergewichts) bzw. idealem Körpergewicht  
31 zu rechnen und die IgG-Dosis im Verlauf entsprechend der Klinik und des IgG-Spiegels  
32 anzupassen.

33 Es gibt Ausnahmen, bei denen der Talspiegel kein verlässliches Maß zur Therapiesteuerung  
34 darstellt. Im Falle eines selektiven Antikörpermangels in dem die absolute Serum-IgG-  
35 Konzentration normal und die Fähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden, gestört ist, stellt der  
36 IgG-Talspiegel nicht das geeignete primäre Maß für eine Therapieoptimierung dar. Letztlich  
37 muss die Dosisfindung in Abhängigkeit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit  
38 erarbeitet werden. Weiterhin gibt beim IgG-Subklassen-Mangel der Talspiegel des Gesamt-IgG  
39 keinen Aufschluss über eine erfolgreiche Substitution. In diesem Fall kann die Bestimmung der  
40 Subklassen zusammen mit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit zur Ermittlung  
41 der individuellen Dosis herangezogen werden.

42

#### 43 **KERNAUSSAGE 11:**

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

3

4 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

5

6

7

8 Therapieumstellung:

9 In der Praxis kommt es nicht selten vor, dass Patienten die Applikationsform der  
10 Immunglobulintherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Auswirkungen auf den Alltag und das  
11 Schul- bzw. Berufsleben wechseln möchten. So zeigte eine prospektive Studie, dass binnen einen  
12 Jahres 27/116 (23%) der Patienten die Applikationsform bzw. –ort wechselten (Bienvenu et al., 2016).  
13 Um eine maximale Compliance für die lebenslange Therapie gewährleisten zu können, sollten  
14 Patienten regelmäßig zur Zufriedenheit mit der laufenden Therapieform befragt werden. Nach  
15 Optimierung von praktischen Aspekten der Therapie (Infusionsvolumen, Infusionsgeschwindigkeit,  
16 Nadellänge, Art des Katheters etc.) sollte auch eine Umstellung der Applikationsart erwogen werden.  
17 Patienten sollten stets auf die Möglichkeit einer strukturierten Patientenschulung hingewiesen werden  
18 (siehe Abschnitt IV.3.4: weitere supportive Maßnahmen).

19 Bei der Umstellung der Immunglobulinsubstitution von intravenöser auf subkutane Applikation liegt  
20 eine US-Studie zur Pharmakokinetik vor, in der 137% der zuvor verabreichten IVIg-Dosis verteilt auf  
21 wöchentliche Gaben zur Erreichung des entsprechenden Talspiegels erforderlich war. (Waniewski et  
22 al., 1994). Ochs zeigte 2006, dass mit 137% der vorherigen monatlichen IVIg-Dosis, auf wöchentliche  
23 subkutane Gaben verteilt, erwartungsgemäß höhere Talspiegel erreicht wurden (Ochs et al., 2006).  
24 Wasserman (Wasserman et al., 2011) verglich die Talspiegel von zuvor IVIg behandelten Patienten  
25 nach Applikation von 130% und 137% der vorherigen Dosis verteilt auf wöchentliche Subkutangaben.  
26 Hier zeigte sich eine Äquivalenz der Verteilung und eine Erhöhung der Talspiegel von 10,5g/L auf 12,02  
27 g/L bei 130% der Dosis, es fand sich kein signifikanter Unterschied zu einer weiteren Dosiserhöhung  
28 auf 137%. Andere Studien zeigten bezüglich der Dosierung auch bei gleicher Dosis wie zuvor unter IVIg  
29 verteilt auf wöchentliche Applikation höhere resultierende Talspiegel (Berger et al., 2011; Gardulf et  
30 al., 2006). Es ist daher zu vermuten, dass auch eine im Vergleich zur IVIg-Therapie geringere Dosis  
31 subkutan zu einem äquivalenten Schutz führen kann. Das trifft auch für die aktuelle Zulassungsstudie  
32 für ein 20%iges Präparat zu (Jolles et al., 2011). In der Praxis wird daher bei Umstellung von  
33 intravenöser zu subkutaner Applikationsart die monatliche Dosis in wöchentliche Gaben umgerechnet  
34 und subkutan appliziert. Die Umstellung von einer 16%igen SCIg-Therapie auf eine 20%ige SCIg-  
35 Therapie geht in der Anfangsphase bei einigen Patienten mit einer leicht höheren Rate an  
36 unerwünschten Wirkungen einher, ist insgesamt jedoch unproblematisch (Niebur et al., 2015). Die  
37 monatliche Immunglobulindosis wird beibehalten und entsprechend der angepassten Volumina neu  
38 verteilt.

39 Bei Patienten mit Adipositas zeigte eine Studie, dass bei Umstellung von IVIg zu SCIg zur Anpassung ein  
40 höherer Bedarf erforderlich ist. Allerdings waren die Berechnungen der nicht-Industrie-unabhängigen  
41 Studie nach Ausschluss der teilnehmenden Patienten mit dem höchsten und dem niedrigsten BMI nicht  
42 mehr statistisch signifikant (Berger et al., 2011). Anderen Studien berichten von einer vergleichbaren  
43 Bioverfügbarkeit von Patienten mit hohem und normalem BMI in der SCIg-Therapie (Shapiro, 2013).

1 Bei Umstellung von IVIg zu SCiG empfehlen wir daher ebenfalls einen Umrechnungsfaktor von 1:1 und  
2 entsprechende klinische und laborchemische Kontrolle (IgG-Spiegel).

3  
4

5  
6 **KERNAUSSAGE 12a:**

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

9

10 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

11

12  
13 **KERNAUSSAGE 12b:**

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

18

19 **Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

20

21

22

23 **KERNAUSSAGE 12c:**

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

27

28 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

29

30

31

32 5. Monitoring und Management unerwünschter Wirkungen:

33

34 Es empfiehlt sich die Betreuung an einem qualifizierten Zentrum oder einer Praxis mit immunologisch  
35 erfahrenen Ärzten und Pflegepersonal. Die erste Gabe bei Einleitung einer Immunglobulinsubstitution  
36 sollte hier erfolgen, um unerwünschte Wirkungen zu erkennen und behandeln zu können. Außerdem  
37 kann bei subkutaner Gabe eine Patientenschulung eine evtl. geplante Selbstapplikation vorbereiten.  
38 Eine Fortführung der Therapie unter Betreuung des Facharztes oder Kinderarztes als Heimtherapie  
39 (s.o.) ist erstrebenswert, um Patientenwege zu reduzieren. Eine Heimtherapie mit IVIg durch die  
40 Patienten ist in Deutschland nicht zugelassen. Im Verlauf des ersten Jahres der  
41 Immunglobulinsubstitutionstherapie wird nach erfolgreicher Einstellung auf den angestrebten IgG-  
42 Zielspiegel eine Kontrolle des IgG-Talspiegels alle drei Monate, danach mindestens alle sechs Monate  
43 empfohlen.

44

45 a. Transfusionsreaktionen:

1 Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen im Rahmen der Immunglobulinsubstitution muss zwischen  
2 milden unerwünschten Wirkungen die meist in Form einer lokalen Reaktion auftreten und schweren  
3 unerwünschten Wirkungen unterschieden werden. Insgesamt hat die Rate der unerwünschten  
4 Wirkungen mit verbesserter Produktqualität und Herstellungsprozessen abgenommen (Ochs et al.,  
5 1980; Steele et al., 1987; Zuhrie et al., 1995; Schiff et al., 1997, Wolf et al., 2003; Ballow et al., 2003).

6 Die häufigsten unerwünschten Wirkungen im Rahmen der Immunglobulinersatztherapie sind milde  
7 transfusionsassoziierte Nebenreaktionen. Es kann allerdings auch zu schweren systemischen  
8 Reaktionen kommen. Die unerwünschten Wirkungen können in Sofortreaktionen, die wenige Minuten  
9 nach Infusionsbeginn auftreten, und Spätreaktionen, die Stunden bis Tage nach der Infusion auftreten,  
10 unterteilt werden. Die Sofortreaktion sind anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen. Die  
11 meisten transfusionsassoziierten unerwünschten Wirkungen stehen in unmittelbarem  
12 Zusammenhang mit der Transfusionsgeschwindigkeit, so dass die Mehrzahl der unerwünschten  
13 Reaktionen unter IVIg-Therapie alleine durch eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bzw. 15-30-  
14 minütiges Stoppen der Infusion reversibel sind.

15 Schwere anaphylaktische Reaktionen sind selten. Beim Auftreten werden diese in Analogie zu anderen  
16 Anaphylaxien mit Adrenalin i.m., Antihistaminika und Steroiden behandelt. Sollten Patienten die IVIg-  
17 Therapie nur nach vorheriger Prämedikation vertragen, so sollte eine Umstellung als SCIG-Therapie  
18 erwogen werden.

19

20 Eine Übersicht über die häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Immunglobulintherapie gibt  
21 Tabelle 10.

22 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

23

24

25

26 b. Hämolyse:

27

28 Die in den Immunglobulinpräparaten enthaltenen Isohämagglutinine können Fälle von IVIg-  
29 assoziierten Hämolysen verursachen (Desborough et al., 2014). Blutgruppen A, B oder AB des  
30 Empfängers bzw. das Vorhandensein von anti-Blutgruppe A- und anti-Blutgruppe B-Antikörpern im  
31 Präparat sind als Risikofaktor für IVIg-induzierte Hämolysen beschrieben worden (Mielke et al., 2017).  
32 Gemäß den 2009 veröffentlichten Kriterien der Kanadischen „IVIg Hemolysis Pharmacovigilance  
33 Group“ wurden Kriterien für eine IVIg-induzierte Hämolyse definiert: (a) Hb-Abfall um > 1g/dL binnen  
34 10 Tagen nach IVIg; (b) positiver DAT Test (direkter Antiglobulintest); (c) mindestens zwei der  
35 folgenden Kriterien: Anstieg der Retikulozyten, Anstieg der LDH und unkonjugierten Bilirubinwerte,  
36 verminderter Haptoglobin, Hämoglobulinurie, signifikante Sphärozytose ohne alternative Ursache der  
37 Anämie. Obgleich in allen kommerziell erhältlichen Immunglobulinprodukten eine Testung auf das  
38 Vorliegen von anti-A und anti-B-Antikörper erfolgt und der Titer < 1:64 bei 5% Konzentration sein

1 sollte, werden unverändert unter IVIg Hämolyse beobachtet. In einer 2-jährigen Beobachtungsstudie  
2 von 162 Patienten zeigten sich sechs Fälle von symptomatischen IVIg-Assoziierten Hämolyse, welche  
3 in zwei Fällen der stationären Aufnahme und Transfusion bedurften (Quinti et al., 2015). Betroffen  
4 waren auch Patienten mit Blutgruppe 0 (hier Nachweis von anti-C-Antikörpern), fünf Patienten waren  
5 unter IVIg-Therapie, ein Patient erhielt SCIg-Therapie zum Zeitpunkt der Hämolyse.

6  
7 Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z.B. A, B, D, kann einige  
8 serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie z. B. den direkten Antiglobulintest  
9 (DAT, direkter Coombs-Test) beeinträchtigen.

#### 10 11 c. Anti-IgA-Antikörper:

12 Anti-IgA-IgG-Antikörper: Eine transfusionsassoziierte anaphylaktoide Reaktion ausgelöst durch  
13 patienteneigene Anti-IgA-Antikörper gilt als sehr seltene unerwünschte Wirkung einer  
14 Immunglobulinsubstitution (Vyas et al., 1969; Cunningham-Rundles et al. 1986; Eijkhout et al., 2003).  
15 In der Literatur wird die Häufigkeit von Anti-IgA-Antikörper von Typ IgG für Patienten mit selektivem  
16 IgA-Mangel mit bis zu 40% angegeben, bei Patienten mit CVID im Bereich von 25-30% (de Albuquerque  
17 et al., 2000). Anaphylaktische Reaktionen bei nachgewiesenen Anti-IgA-Antikörpern vom Typ IgG sind  
18 sehr selten und es finden sich < 30 Fallberichte (IgA im Serum stets <10mg/dl) in der Literatur (Ferreira  
19 et al., 1988; Rachid & Bonilla, 2012).

20 Anti-IgA-IgE-Antikörper: Anti-IgA-Antikörper vom Typ IgE sind noch seltener, scheinen jedoch ein  
21 höheres Risiko für anaphylaktische Reaktionen zu haben. Von den in der Literatur beschriebenen vier  
22 Patienten mit IgE Anti-IgA-Antikörpern entwickelten drei eine anaphylaktische Reaktion auf  
23 Gammaglobuline oder andere Blutprodukte (Burks et al., 1986; Ferreira et al., 1988 und 1989). Es  
24 finden sich keine Fälle von fatalen anaphylaktischen Reaktionen.

25 Es gibt mehrere veröffentlichte Fallberichte von Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, welche die IVIg-  
26 Gabe gut tolerierten (Rachid & Bonilla, 2012). Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, welche unter IVIg  
27 mit Nebenwirkungen reagierten, zeigten unter SCIg keine unerwünschten Wirkungen (Quinti et al.  
28 2008). Die in allen IVIg-Präparaten enthaltenen Spuren von IgA dienen als auslösendes Antigen.  
29 Anaphylaktoide IgA-Anti-IgA Reaktionen wurden bis dato nur bei IVIg- und IMIg- jedoch nicht bei SCIg-  
30 Therapie beschrieben (Rachid & Bonilla, 2012). In einer Studie von 1987 tolerierten sieben von acht  
31 Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern die Immunglobulintherapie, während bei einem Patienten im  
32 Verlauf eine anaphylaktische Reaktion auftrat (Bjorkander et al., 1987). Eine subkutane Applikation  
33 wurde auch bei Nachweis von Anti-IgA-Antikörpern gut vertragen und die Therapie konnte so  
34 sichergestellt werden (Eijkhout et al., 2003). Horn und Mitarbeiter (Horn et al., 2007) konnten ebenfalls  
35 zeigen, dass bei CVID Anti-IgA Antikörper nur bei sehr niedrigen patienteneigenen IgA (0.0009g/L,  
36 keine IgA+ B-Zellen in der Zirkulation) gebildet werden konnten und dass ein Großteil dieser Patienten  
37 mit anaphylaktischen Reaktionen auf IVIg die SCIg Gabe tolerierten.

38 Einige Hersteller geben das Vorhandensein von anti-IgA-Antikörpern als Kontraindikation für eine  
39 intravenöse Immunglobulinsubstitution an. Ein vorheriges routinemäßiges Screening auf Anti-IgA-  
40 Antikörper erscheint aufgrund der o.g. unklaren Signifikanz nicht sinnvoll. Alle Patienten sollten bei der  
41 ersten intravenösen Infusion oder bei Infusionen nach einem therapiefreien Intervall von mehr als drei  
42 Monaten entsprechend beobachtet werden und alle Maßnahmen zur zügigen Intervention bei  
43 Unverträglichkeit müssen vorhanden sein (siehe Kapitel Infusionsgeschwindigkeiten). Patienten,

1 welche unter IVIg-Therapie anaphylaktisch reagieren, sollten auf die subkutane Therapieform  
2 umgestellt werden.

3 Liegt eine behandlungsbedürftige Hypogammaglobulinämie vor, so stellt ein vollständiger IgA-Mangel  
4 keine generelle Kontraindikation für eine Immunglobulinsubstitutionstherapie dar.

5

6 d. Transmission von Pathogenen:

7 Die Immunglobulinapplikation als Übertragung eines menschlichen Blutproduktes birgt ein Risiko der  
8 Transmission infektiöser Pathogene. In erster Linie geht es hier um die Übertragung von Viren und  
9 Prionen. Obgleich die Herstellungsprozesse dieses Risiko minimieren, wurden in den 90er Jahren Fälle  
10 beschrieben, bei denen eine Übertragung von Hepatitis C stattgefunden hat (Chapel, et al., 2001;  
11 Quinti et al., 2008; Razvi, et al., 2001). Auch das Übertragungsrisiko für Prionen ist nicht eindeutig  
12 einzuschätzen. Vor Beginn der Therapie muss der Patient über die Risiken einer Pathogenübertragung  
13 und über die möglichen unerwünschten Wirkungen aufgeklärt werden.

14 Infolge der Einführung von Good Manufacturing Practice (GMP) und weiteren Vorgaben der Behörden  
15 konnte eine Übertragung von Pathogenen seit über 20 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden.

16 Die Verabreichung von Immunglobulinen kann zu falsch positiven Testergebnissen bei  
17 Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von  
18 Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

19

20 e. Weiteres:

21

22 Produkte mit Maltose können in der Blutzucker-Messung zu falsch erhöht gemessenen Werten führen,  
23 so dass empfohlen wird diese bei Patienten mit Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus nicht zu  
24 verwenden. Darüber hinaus kann es bei Rohrzucker (Saccharose), in früheren Präparaten als  
25 Stabilisator verwendet, zur osmotischen Nephrose mit meist reversiblen Nierenversagen, bei  
26 vorbestehender Herzinsuffizienz zur Volumenbelastung und zu thrombembolischen Ereignissen  
27 (aktivierter Faktor XI, hoher Natrium-Gehalt) sowie zum Hyperviskositätssyndrom kommen. Auch das  
28 Bild der aseptischen Meningitis ist beschrieben worden.

29 Die Gefahr dieser unerwünschten Wirkungen ist insbesondere bei der Hochdosis-Immunglobulingabe  
30 (1-2 g/kg KG) zur immunmodulierenden Therapie von autoimmunen Zytopenien und  
31 neuroimmunologischen Erkrankungen erhöht, nur selten kommen diese unerwünschten Wirkungen  
32 bei reiner Substitutions-Indikation der IVIg zum Tragen. Brennan (Brennan et al., 2003) untersuchte  
33 hierzu 2003 in einer prospektiven Studie 459 Patienten mit Primären Antikörpermangelerkrankungen  
34 unter stabiler IVIg Therapie mit 300-600 mg/kg KG/Monat. Bei einer Gesamtzahl von 13508 Infusionen  
35 über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren war es zu 111 unerwünschten Wirkungen (91 mild  
36 und 10 moderat) gekommen. Die Rate an unerwünschten Wirkungen lag insgesamt bei 0,8%. Eine  
37 erhöhte Rate an infusionsassoziierten unerwünschten Wirkungen wurde in Zusammenhang mit  
38 bestehenden Infektionen gesehen. Eine langsame Infusionsgeschwindigkeit ist bei bestehenden  
39 Infektionen in besonderem Maße angezeigt (Brennan et al., 2003).

40

41 Prinzipiell können unerwünschter Wirkungen sowohl bei der IVIg als auch bei der SCIg Gabe  
42 vorkommen, wobei die subkutane Applikationsweise deutlich weniger systemische unerwünschte  
43 Wirkungen hervorruft (Gardulf et al., 1991; Gardulf, et al., 1995; Gardulf, 2007). Komplikationen der  
44 SCIg Therapie ergeben sich meist in Form von lokalen Reaktionen im Subkutangewebe (Ochs, 2006). In

1 einer Vergleichsstudie aus dem Jahr 2000 traten bei SCIg im Vergleich zu IVIg deutlich weniger  
2 systemische unerwünschte Wirkungen auf (Chapel, 2000). Auch ein Vergleich (Wasserman et al., 2011)  
3 von IVIg und SCIg Therapieregimen, ergab unter SCIg mit 2,8% deutlich weniger unerwünschte  
4 Wirkungen als bei IVIg. Der Großteil der unerwünschten Wirkungen bei SCIg waren mild verlaufende  
5 lokale Hautreaktionen. Einzelfälle mit bleibender subkutaner Induration bzw. Nekrose wurden  
6 berichtet (Carne et al., 2017). Eine Übersichtarbeit zu den Vorteilen einer SCIg-Therapie von 2007  
7 (Gardulf, 2007) zeigt anhand von zehn Studien zur SCIg-Applikation eine Rate an systemischen  
8 unerwünschten Wirkungen von unter 1%. Anaphylaktische Reaktionen sind nicht beschrieben.  
9 Voraussetzung ist allerdings die fachgerechte Anwendung ohne akzidentielle intravasale oder  
10 intramuskuläre Injektionen. Folgende Empfehlungen waren Bestandteil der ersten  
11 Konsensuskonferenz (2011), wurden nicht in Form einer Kernaussage verfasst, sollten jedoch beim  
12 Management unerwünschter Wirkungen beachtet werden:

13

14 Kasten 2: unerwünschte Wirkungen

15

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

34

35

36 Eine Studie von 1988 (Robertson & Hosking, 1988) konnte eine Reduktion der unerwünschten  
37 Wirkungen nach vorheriger Gabe von systemischen Steroiden feststellen. Hier wurden zehn Patienten  
38 mit unerwünschten Wirkungen unter IVIg-Therapie zu einer von zwei aufeinanderfolgenden  
39 Infusionen mit gleicher Rate und Volumen Methylprednisolon prämediziert. Hierunter zeigte sich eine  
40 signifikante Reduktion der Rate an unerwünschten Wirkungen ( $p < 0,01$ ), wobei allerdings die  
41 Studiengruppe sehr klein und der Beobachtungszeitraum mit etwa zwei Monaten sehr kurz war. Eine  
42 weitere Studie aus dem Jahr bezieht sich auf die IMIg Therapie und zeigte ebenfalls eine Verbesserung  
43 der Rate an unerwünschten Wirkungen nach Prämedikation mit Steroiden (Gislason, et al., 1978). Die  
44 regelmäßige Prämedikation mit Steroiden sollte vermieden werden, so dass in solchen Fällen eine

1 Umstellung der Applikationsform zu prüfen ist. Eine Übersicht der Studien zu unerwünschten  
2 Wirkungen befindet sich im Anhang (Tabelle N).

3  
4  
5 **KERNAUSSAGE 13a:**

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

9  
10 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

11  
12  
13 **KERNAUSSAGE 13b:**

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

16  
17 **Expertenkonsensus: Konsens**

18  
19  
20  
21 **IV.2. Management und Therapiemöglichkeiten nicht-infektiöser Manifestationen:**

22  
23 Bei einer Gruppe von Patienten mit Antikörpermangelkrankung steht neben der Prophylaxe und  
24 Therapie von Infektionen auch das Management nicht-infektiöser Manifestationen im Vordergrund.  
25 Insbesondere bei Patienten mit CVID ist die Rate von zusätzlichen Autoimmunerkrankungen hoch (ca.  
26 20-30%), wobei dies gemäß den Daten der ESID und USIDNET Register vor allem Immunzytopenien,  
27 also Immunthrombozytopenie (ITP), autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) und zu einem  
28 geringeren Anteil auch Autoimmun-Neutropenien betrifft (Gathmann et al., 2014; Feuille et al., 2018).  
29 In vielen Fällen werden Patienten mit CVID noch vor der Diagnosestellung durch das Auftreten einer  
30 AIHA oder ITP auffällig (Michel et al., 2004; Wang & Cunningham-Rundles, 2005, Seve et al., 2008).  
31 Gleichermaßen stellen Lymphoproliferation, granulomatöse Läsionen, insbesondere die  
32 granulomatös-lymphozytäre interstitielle Lungenerkrankung (GLILD) sowie gastrointestinale  
33 Manifestationen häufige nicht-infektiöse Erkrankungsmanifestationen bei Patienten mit CVID dar, so  
34 dass in der aktualisierten Fassung der Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen  
35 ein neuer Abschnitt über das Management und die Therapie nicht-infektiöser Manifestationen  
36 aufgenommen wurde.

37  
38  
39 **IV.2.1: Immunzytopenien bei CVID:**

40 Es liegen keine kontrollierten, randomisierten Studien für die Behandlung von  
41 Immunzytopenien bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen vor. Die  
42 Behandlungsansätze orientieren sich daher an den Empfehlungen der hämatologisch-  
43 onkologischen Fachgesellschaften (Matzdorff et al., 2018; Lambert et al., 2017; Barcellini  
44 2015). Aufgrund der hohen Rezidivraten wird prinzipiell zwischen Erst-, Zweit- und weiteren  
45 Folgetherapien unterschieden.



1  
2 Erstlinientherapie: Es liegen drei retrospektive Kohortenstudien für Patienten mit CVID vor, in  
3 denen die Ansprechrate von Steroiden und Immunglobulinen als Erstlinientherapie untersucht  
4 wurden:

5 - In einer französischen Studie von 18 Patienten (10 Erwachsenen und 8 Kinder) mit CVID  
6 und AIHA, welche in 12 Patienten von einer ITP begleitet wurde, zeigten 13/16 Patienten  
7 (81%) ein initiales Ansprechen auf die alleinige Steroidgabe (durchschnittlich 1 mg/kgKG  
8 Prednisolon für mindestens 3 Wochen). Beide Patienten mit kombinierter Gabe von  
9 Prednisolon (1 Pat. mit Prednisolon p.o. und 1 Pat. mit Methylprednisolon i.v.) und hoch  
10 dosierter Immunglobulintherapie (1-2g/kgKG) zeigten eine Remission. In vier Patienten  
11 wurden wegen Therapie-refraktärer Verläufe weitere Immunsuppressiva verwendet  
12 (Azathioprin (n: 3); Cyclophosphamid (n: 1); Danazol (n: 2); Ciclosporin (n: 1); Vincristin (n:  
13 1); Rituximab (n: 2)). Unter diesen Medikamenten wurden 4 schwere zur Hospitalisierung  
14 führende Infektionen bei je zwei Patienten unter Azathioprin bzw. unter Ciclosporin  
15 beobachtet. Nach 2-jähriger Therapie mit Azathioprin kam es in einem Fall zur Entwicklung  
16 eines Lymphoms (Seve et al., 2008). Die Daten zur Splenektomie werden gesammelt weiter  
17 unten dargestellt.

18  
19 - In einer retrospektiven Studie von 21 Patienten (14 Erwachsenen und 7 Kinder) mit CVID  
20 und ITP (davon 7 Fälle von begleitender AIHA und 5 Fälle von begleitender Autoimmun-  
21 Neutropenie) erhielten 13 Patienten als Erstlinientherapie Steroide (12 Patienten  
22 Prednisolon p.o. bzw. 1 Patient Methylprednisolon i.v.) und jeweils 2 Patienten  
23 hochdosiert IVIg alleine oder in Kombination mit Prednisolon p.o..  
24 6/13 Patienten hatten nach einem mittleren Follow-up von 139 Monaten eine anhaltende  
25 partielle Antwort. Als Zweit- und Drittlinientherapie sowie folgende Behandlungen kamen  
26 Steroide (n: 11), Azathioprin (n: 5), Danazol (n: 4), Vincristin (n: 2), Cyclophosphamid (n:  
27 2), Interferon gamma und Plasmapherese (n:1) und Splenektomie (n: 6) zum Einsatz. Unter  
28 Azathioprin wurde eine fatal verlaufende Infektion beobachtet. Zwei Patienten  
29 entwickelten unter Danazol eine toxische Hepatitis. Unter Vincristin kam es in einem Fall  
30 zur Entwicklung einer schweren Polyneuropathie (Michel et al., 2004).

31  
32 - In der Studie von Wang & Cunningham-Rundles wurde retrospektiv der klinische Verlauf  
33 von 35 Patienten (20 Erwachsene und 15 Kinder) mit Immunzytopenien beschrieben (ITP  
34 (n: 15); AIHA (n: 9); Evans Syndrom (n: 11). In der Gruppe der ITP Patienten erhielten 6/15  
35 eine Erstlinientherapie mit Steroiden (nur Steroide (n: 5); Steroide und IVIg (n: 1), wovon  
36 für 4 Patienten kein erneute ITP-Episode beschrieben wurde. In der Gruppe der Patienten  
37 mit AIHA wurden 7/9 mit Steroiden behandelt, in einem Patienten entwickelte sich eine  
38 erneute AIHA. Bei den Patienten mit Evans Syndrom wurden 6/11 nur mit Steroiden  
39 behandelt. Bei drei Patienten kam es zu einem Rezidiv der ITP, der AIHA oder beiden. Es  
40 liegen keine genauen Angaben über die jeweilige Therapieformen (Dosis und Dauer) vor.  
41 Da die Studie auch keine Angaben über die mediane Follow-up Zeit angibt, sind die Daten  
42 zur Dauer der Remission nicht gut mit den beiden o.g. Studien zu vergleichen (Wang &  
43 Cunningham-Rundles, 2005).

44  
45 - In einer neueren retrospektiven Multizenter-Studie wurde der Effekt und die Sicherheit  
46 von Rituximab bei insgesamt 33 Patienten (29 Erwachsene und 4 Kinder) mit 34 Episoden  
47 von Immunzytopenien (ITP (n: 22); AIHA (n: 5); Evans Syndrom (n: 7) und CVID untersucht.  
48 Alle eingeschlossenen Patienten hatten in der Vergangenheit 2-6 vorherige Therapien

1 wegen der Immunzytopenie erhalten. Rituximab wurde überwiegend (in 31/33 Fällen) in  
2 der Standarddosis von 375mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 4 aufeinanderfolgende Wochen  
3 verabreicht. Zwei Patienten erhielten jeweils 1g Rituximab am Tag 1 und 15. Ein Patient  
4 erhielt nur eine Gabe von 375mg/m<sup>2</sup>, da die weitere Therapie infolge einer schweren  
5 Panzytopenie abgebrochen werden musste.

6 Bei einem medianen Follow-up von 39 Monaten nach erster Rituximabgabe zeigten 29/34  
7 (85%) ein initiales Ansprechen. 17/29 (59%) hatten eine anhaltende Remission. Bei 7/9  
8 Patienten, welche wegen Rezidivs erneut mit Rituximab behandelt wurden konnte im  
9 Beobachtungszeitraum eine Remission beschrieben werden. Die beiden beschriebenen im  
10 Verlauf aufgetretenen fatalen Infektionen (ein Patient mit Z.n. Splenektomie, pulmonales  
11 Aspergillom bei Bronchiektasen und Z.n. Hochdosis Steroidtherapie und Chemotherapie  
12 infolge Lymphom bzw. ein Patient mit Pneumokokkensepsis bei Z.n. Splenektomie ohne  
13 IVIg) konnten nicht mit der Rituximabgabe in Verbindung gebracht werden. Zuvor lag das  
14 initiale Ansprechen bei den bereits splenektomierten Patienten bei 100% (Gobert et al.,  
15 2011).

16 In der Zweitlinientherapie wurden in kleiner Fallzahl auch das Ansprechen auf Sirolimus  
17 untersucht (Bride et al., 2016; Deenick et al., 2018). Die veröffentlichten insgesamt 3  
18 behandelten Patienten zeigten primär ein gutes Ansprechen.

#### 21 Splenektomie:

22 In der Arbeit von Seve et al. wurden wegen wiederholter AIHA Episoden insgesamt sieben  
23 Patienten splenektomiert. Fünf weitere wurden wegen rezidivierender ITP Episoden  
24 splenektomiert. 6/7 AIHA Patienten zeigten initial ein komplettes Ansprechen bei einem  
25 Teilansprechen. Nach einem mittleren Follow-up von 14 Jahren hatten 4/7 Patienten  
26 erneut AIHA Episoden erlitten. Von den insgesamt 12 Patienten mit Splenektomie erlitten  
27 5 Patienten postoperativ schwere bakterielle Infektionen mit Pneumokokken oder  
28 Meningokokken (Seve et al., 2008).

30 Bei Michel et al. wurden insgesamt 6 Patienten splenektomiert. Vier Patienten infolge ITP  
31 und zwei Patienten wegen Evans Syndrom. Beide splenektomierten Patienten mit Evans  
32 Syndrom zeigten ein gutes klinisches Ansprechen. 2/4 CVID Patienten mit ITP zeigten keine  
33 weiteren Immunthrombozytopenien, die anderen beiden Splenektomien waren ohne  
34 klinischen Erfolg. Das mittlere Follow-up betrug 5,6 Jahre. Es wurden keine schweren  
35 bakteriellen Infektionen durch bekapselte Erreger nach Splenektomie beschrieben (Michel  
36 et al., 2004).

38 In der Studie von Wang & Cunningham-Rundles erhielten vier Patienten mit ITP eine  
39 Splenektomie in deren Folge ein Patient eine persistierende Thrombopenie hatte. Bei CVID  
40 und AIHA erfolgten zwei Splenektomien, wovon bei einem Patienten auch nach  
41 Entfernung der Milz niedrige Hb-Werte persistierten. Alle fünf splenektomierten Patienten  
42 mit CVID und Evans Syndrom entwickelten ein Rezidiv der Immunzytopenie (Wang &  
43 Cunningham-Rundles, 2005).

45 In der bis dato größten retrospektiven Analyse von 45 splenektomierten Patienten mit  
46 CVID wurde in einem Follow-up von bis zu 40 Jahren bei 75% der Patienten eine  
47 vollständige Remission der Autoimmunzytopenien beobachtet. Unter adäquater

1 Immunglobulinersatztherapie bestand kein Unterschied in der Mortalität und kein  
2 erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer „overwhelming post-splenectomy infection“ (OPSI)  
3 (Wong et al. 2013).

4  
5 Eine tabellarische Übersicht der Publikationen zu Immunzytopenien bei primären  
6 Antikörpermangelkrankungen befindet sich im Anhang als Tabelle I.

7 Die vorliegenden Daten sprechen in der Summe für eine Erstlinientherapie mit Steroiden,  
8 wobei in den meisten Fällen die orale Glukokortikoidgabe ausreichend zu sein scheint. Es  
9 ist anzunehmen, dass die Daten der Behandlung mit Dexametason bei ITP Patienten ohne  
10 Immundefekte auch auf Betroffene mit primären Antikörpermangelkrankungen  
11 übertragen werden können (siehe Tabelle H im Anhang). Eine gesonderte Studie liegt für  
12 diese Patientengruppe jedoch nicht vor. Die veröffentlichten Studien zeigen, dass in der  
13 Mehrzahl der Fälle von CVID Patienten mit Rezidiven der Immunzytopenien zu rechnen ist.  
14 Bei Nicht-Ansprechen auf Steroide oder hochdosierte Immunglobuline, spricht die aktuelle  
15 Datenlage für den präferentiellen Einsatz von Rituximab als erste Zweitlinientherapie  
16 (Gobert et al., 2011; Kim et al., 2007). Auch nach Gabe von Rituximab kann es zu erneuten  
17 Rezidiven kommen. Die Indikation zur Splenektomie sollte zurückhaltend gestellt werden.  
18 Der klinische Nutzen von TPO-Rezeptorantagonisten wurde bei Patienten mit primären  
19 Antikörpermangelkrankungen nur in Einzelfällen untersucht (Carraba et al., 2016;  
20 Gobert et al., 2011).

21 Es ist zu beachten, dass nicht alle erwähnten Medikamente eine Zulassung für die Therapie  
22 der Immunzytopenien haben (siehe Tabelle J im Anhang).

23  
24 **KERNAUSSAGE 14a:**

25 **„Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen und Autoimmun-Zytopenien**  
26 **(Immunthrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neutropenie) sollten**  
27 **gemeinsam mit einem (pädiatrischen) Hämatologen/Onkologen betreut werden.“**

28 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

29  
30 **KERNAUSSAGE 14b:**

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

33  
34 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

35  
36 **IV.2.2: Pulmonale Manifestationen:**

37 Chronische Lungenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit CVID  
38 (Chapel et al., 2008; Touw et al., 2010; Resnick et al., 2012) sowie bei anderen Formen primärer  
39 Antikörpermangelkrankungen (Schussler et al., 2016). Pulmonalen Manifestationen haben einen  
40 negativen Effekt auf das Überleben von Patienten mit CVID (Bates et al., 2004). Neben Bronchiektasen  
41 sind interstitiellen Lungenerkrankungen mit granulomatösen und/oder lymphozytären Läsionen der

1 Lunge (GLILD: granulomatous lymphocytic interstitial lung disease) die häufigsten pulmonalen  
2 Manifestationen.

3 Der klinische Nutzen einer regelmäßigen Immunglobulingabe zur Vermeidung von neuen oder  
4 progredienten Bronchiektasen bei Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen darf als  
5 sehr wahrscheinlich angenommen werden, da mit jeder Infektion der unteren Atemwege das Risiko  
6 für Bronchiektasen zunimmt. Unter IVIg- und SCIG-Therapie wurden in Metaanalysen von 17 Studien  
7 bzw. 13 Studien ein Rückgang von Pneumonien beschrieben (Orange et al., 2010 & 2012).

8 In zwei prospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit CVID wurde beobachtet, dass Patienten mit  
9 Bronchiektasen höhere Immunglobulindosen benötigen, um den angestrebten IgG-Zielspiegel zu  
10 erreichen als Patienten ohne Bronchiektasen (de Gracia et al., 2004; Lucas et al., 2010). Bei  
11 vergleichbaren IgG-Talspiegeln (9,2 +/- 2,4 g/L vs 8,9 +/- 2,6 g/L) erlitten Patienten mit Bronchiektasen  
12 nicht häufiger Infektionen als Patienten ohne Bronchiektasen (Lucas et al., 2010). Ob Patienten mit  
13 Bronchiektasen allgemein von höheren IgG-Talspiegeln profitieren kann nicht sicher beantwortet  
14 werden und muss individuell entschieden werden. De Gracia et al. zeigten bei 24 Patienten mit CVID,  
15 dass bei IgG-Talspiegeln von > 6g/L über einen Zeitraum von 2 Jahren keine klinische Verschlechterung  
16 oder Reduktion in der lungenfunktionellen Testung auftrat. 2/24 Patienten zeigten einen klinisch  
17 inapparenten milden Progress im HRCT Score (de Gracia et al., 2004).

18 Obgleich in der Arbeit von Lucas et al. gezeigt wurde, dass Patienten mit interstitiellen  
19 Lungenerkrankungen höhere Immunglobulindosen erhielten (0,72 +/- 0,23g/kg KG/Monat vs 0,57 +/-  
20 0,24 g/kg KG/Monat; p: 0,02) ist für diese Patientengruppe ebenfalls unklar, ob bestimmte IgG-  
21 Zielspiegel erforderlich sind (Lucas et al., 2010). In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit CVID  
22 und interstitiellen Lungenerkrankungen zeigte sich, dass die sechs Patienten mit stabilem pulmonalen  
23 Verlauf statistisch signifikant höhere IgG-Talspiegel hatten als die neun Patienten mit  
24 Krankheitsprogression (p: 0,012). Alle Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf hatten mindestens  
25 7g/L als IgG-Talspiegel, kein Patient mit Krankheitsprogression erreichte IgG-Talspiegel von > 10g/L  
26 (Maglione et al., 2015). In einigen Fallberichten wurde ein therapeutisches Ansprechen von  
27 interstitiellen Lungenerkrankungen bei Patienten mit CVID beschrieben (Arish et al., 2006; Hasegawa  
28 et al., 2017).

29

30 a) Bronchiektasen:

31 Diagnostik: Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen von Bronchiektasen empfiehlt sich die  
32 Durchführung einer CT Thorax-Untersuchung, da mit dem konventionellen Röntgen Thorax diese in  
33 mehr 60% der Fälle übersehen werden können (Thickett et al., 2002). Da die thorakale  
34 Computertomographie mit einer höheren Strahlendosis verbunden ist und da bei einigen Patienten  
35 von einer erhöhten Strahlensensitivität auszugehen ist, kann dieser Risikofaktor durch entsprechende  
36 Einstellungen auf eine minimale Strahlendosis begrenzt werden. Eine Bilder-Datenbank samt  
37 Hinweisen zu strahlensparenden Einstellungen wurden von der „Chest-CT in Antibody Deficiency  
38 Syndromes Group“ veröffentlicht ([www.chest-ct-group.eu](http://www.chest-ct-group.eu)).

39 Management: Hauptziele des Managements von Bronchiektasen sind das Verhindern bzw. Behandeln  
40 akuter und chronischer Atemwegsinfektionen, eine Verbesserung der mukoziliären Clearance und  
41 damit eine Stabilisierung der Lungenfunktion und –struktur. Es wird empfohlen bei Patienten mit  
42 Bronchiektasen alle 3 bis 6 Monate eine mikrobiologische Kontrolle der Atemwegssekrete  
43 durchzuführen (Sputum auf Erreger und Resistenzen). Die kalkulierte Antibiotikatherapie der akuten  
44 Exacerbationen sollte sich an den vorherigen mikrobiologischen Befunden orientieren und im Verlauf

1 zügig gemäß der aktuellen Erregerdiagnostik umgestellt werden. Entsprechend der ERS-Guideline ist  
2 bei Exacerbationen eine Antibiotikatherapiedauer von 14 Tagen zu empfehlen (Polverino et al. 2017).

3 In vielen Fällen lässt sich eine chronische Besiedlung mit *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*  
4 *aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* oder *Enterobacteriaceae* nachweisen.  
5 Insbesondere der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* geht mit einer Verschlechterung der  
6 Lungenfunktion einher (Loebinger et al., 2009; Martin et al., 2015).

7 Der erstmalige bzw. erneute (wenn keine dauerhafte Besiedlung vorliegt) Nachweis von *Pseudomonas*  
8 *aeruginosa* sollte einen Eradikationsversuch nach sich ziehen. Gemäß der Leitlinie der ERS (European  
9 Respiratory Society) besteht diese aus einer 2-wöchigen initialen Phase mit resistenz-gerechter oraler  
10 oder intravenöser Antibiotikatherapie, gefolgt von einer 3-monatigen Behandlung mit inhalativen  
11 Antibiotika wie Colistin, Tobramycin oder Gentamycin. In Deutschland ist die inhalative  
12 Antibiotikatherapie für diese Indikation außerhalb der Zulassung, so dass die Kostenübernahme vorab  
13 mit der Krankenkasse geklärt werden sollte.

14 Weitere Therapieoptionen bei Patienten mit Bronchiektasen umfassen (antiinflammatorische)  
15 Antibiotikaprophylaxe, Schutzimpfungen, Bronchodilatation und Atemtherapie bzw.  
16 Sekretmanagement (siehe Abschnitte IV.3.1 bis IV.3.3). In drei kontrollierten randomisierten Studien  
17 bei Patienten mit Non-CF-Bronchiektasen wurden unter der 6 bis 12-monatigen Gabe von Azithromycin  
18 bzw. Erythromycin eine Reduktion der Exacerbationsrate, der Sputumproduktion und eine allgemeine  
19 Symptomverbesserung beschrieben (Fan et al., 2015; Wong et al., 2012; Altenburg et al., 2013; Serisier  
20 et al., 2013). Dem gegenüber steht die erhöhte Rate und lange Persistenz von Makrolid-Resistenzen,  
21 Herzrhythmusstörungen und gastrointestinalen Nebenwirkungen (Altenburg et al., 2013). Die ERS  
22 empfiehlt bei >3 Exacerbationen im Jahr eine ergänzende Dauerprophylaxe mit Azithromycin (250mg  
23 täglich oder 250-500mg 3x/Woche). Vor Beginn einer Prophylaxe mit Makrolidantibiotika sollte eine  
24 Untersuchung auf atypische Mykobakterien erfolgen. Regelmäßige Kontrollen der QT-Zeit sind  
25 erforderlich.

26 Im Hinblick auf die Applikationsweise zeigten aktuelle Daten einer multivariaten Analyse von 139  
27 Patienten mit Agammaglobulinämie aus Großbritannien, dass Patienten unabhängig vom IgG-  
28 Talspiegel unter SCiG-Therapie ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Bronchiektasen haben, als  
29 unter IViG-Therapie (OR 3,5) (Stubbs et al., 2018).

30

31 b) Interstitielle Lungenerkrankungen:

32

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

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

40 Die British Lung Foundation und das United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN)  
41 haben ein aktuelles Consensus Statement zur Definition, Diagnose und Management von GLILD bei  
42 CVID veröffentlicht:

1 Für die non-invasive Diagnostik bei (Verdacht auf) GLILD wurden die CT des Thorax, Spirometrie und  
2 Bodyplethysmographie inklusive Diffusionskapazitätsmessung empfohlen (>90% Zustimmung). 83%  
3 der abstimmenden Experten sahen zusätzlich die Notwendigkeit einer Bronchoskopie zur  
4 infektiologischen Differentialdiagnostik und die Durchführung einer Lungenbiopsie (Hurst et al., 2017).

5 Zur frühzeitigen Erfassung interstitieller Lungenveränderungen sollte daher jährlich eine  
6 Bodyplethysmographie inklusive Messung der Diffusionskapazität erfolgen. Die regelmäßige  
7 Durchführung von CT Thorax-Untersuchungen als Routinekontrolle wird nicht empfohlen und sollte  
8 nur bei klinischen bzw. lungenfunktionellen Auffälligkeiten erfolgen. Alternativ ist die Durchführung  
9 eines Lungen-MRTs möglich, welches in einer Studie an insgesamt 18 Patienten mit CVID oder XLA im  
10 Vergleich zum high resolution CT nicht unterlegen war (Militio et al., 2015). Patienten mit  
11 granulomatösen Läsionen sollten auf das Vorliegen monogenetischer Erkrankungen wie z.B. LRBA-  
12 Defizienz, CTLA4-Defizienz oder Dysregulation von XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein)  
13 untersucht werden (Steele et al., 2016).

14 Management: In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit CVID und interstitiellen  
15 Lungenerkrankungen zeigte sich, dass die sechs Patienten mit stabilem pulmonalen Verlauf statistisch  
16 signifikant höhere IgG-Talspiegel hatten als die neun Patienten mit Krankheitsprogression (p: 0,012).  
17 Alle Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf hatten mindestens 7g/L als IgG-Talspiegel, kein Patient  
18 mit Krankheitsprogression erreichte IgG-Talspiegel von > 10g/L (Maglione et al., 2015).

19 Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien für die immunsuppressive Therapie von  
20 granulomatösen-lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankungen (GLILD) bei Patienten mit CVID. Es  
21 muss betont werden, dass eine Interpretation der Daten zur Therapie zusätzlich erschwert ist, da nicht  
22 in allen Publikationen identische Falldefinitionen verwendet wurden bzw. eine histopathologische  
23 Befundung erfolgte. Tabelle L im Anhang gibt eine aktuelle Übersicht über die veröffentlichten Fälle.

24 In der Monotherapie gibt es die meisten Daten zur Behandlung mit Steroiden. Hier wurde in ca. zwei  
25 Drittel der Fälle ein komplettes oder partielles Ansprechen beobachtet. Es gibt positive Fallberichte für  
26 den Einsatz von Infliximab, Rituximab und MMF. Basierend auf den histopathologischen Befunden mit  
27 Nachweis von T- und B-Zellinfiltraten (Maglione et al., 2014; Rao et al., 2015) wurden Behandlungen  
28 mit B-Zelldepletion (Rituximab) in Kombination mit Azathioprin oder MMF durchgeführt.

29 In einer Fallserie von 7 Patienten mit GLILD und CVID wurde die kombinierte Therapie von Azathioprin  
30 (1-2mg/kgKG für 18 Monate) und Rituximab (375mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 4 Wochen mit Wiederholung  
31 alle 4-6 Monate für insgesamt 12-16 Gaben) gegeben, nachdem eine vorherige Steroidtherapie ohne  
32 klinisches Ansprechen verblieben war (Chase et al., 2013). Es zeigte sich bei allen Patienten eine  
33 bildgebende Verbesserung (HR-CT Score) sowie eine Verbesserung der FEV-1 und der FVC.  
34 Einschränkend ist zu der Studie zu bemerken, dass lediglich ein Patient (#5) eine deutlich  
35 eingeschränkte TLC und DLCO vor Therapie hatte, während bei den anderen 6 Patienten die TLC-Werte  
36 > 80% der Norm lagen. Es wurden zwei weitere Fälle mit Therapieansprechen unter Rituximab und  
37 Azathioprin berichtet (Pathria et al. 2016; Moctezuma et al., 2017), ebenso wie das Ansprechen unter  
38 dem Kombinationsregime mit Rituximab und MMF (Jolles et al., 2017).

39 In dem bereits oben erwähnten Consensus Statement der British Lung Foundation und der United  
40 Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) stimmten 90% der befragten Experten für den  
41 Einsatz von Steroiden als Erstlinientherapie in der Behandlung der GLILD. Für die Zweitlinientherapie  
42 wurden Azathioprin, Rituximab oder Mycophenolat empfohlen (Hurst et al., 2017).

43 Die aktuelle Datenlage ermöglicht keine eindeutige Empfehlung. Im Sinne einer ausgewogenen Risiko-  
44 Nutzen-Abwägung sollte die Erstlinientherapie mit Steroiden begonnen werden. Für die  
45 Zweitlinientherapie liegen nur vereinzelte Fallberichte vor, die häufigste Therapiekombination mit

1 klinischem Ansprechen besteht aus Rituximab plus Azathioprin oder Mycophenolat. Eine Therapie der  
2 interstitiellen Lungenerkrankungen bei CVID sollte prinzipiell nur bei klinischen Beschwerden,  
3 eingeschränkter Lungenfunktion oder Progress in der Bildgebung erfolgen, da viele Patienten über  
4 Jahre stabile Verläufe haben (42% in der Studie von Boursiquot et al., 2013). Die Betreuung von  
5 Patienten mit pulmonalen Manifestationen erfordert eine umfassende pulmologische Abklärung und  
6 Verlaufskontrolle und sollte stets in enger Absprache mit einem Pneumologen erfolgen.

7

8 **KERNAUSSAGE 15a:**

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

12 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

13

14

15 **KERNAUSSAGE 15b:**

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

18 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

19

20

21 **KERNAUSSAGE 15c:**

22 **„Patienten mit Bronchiektasen sollten regelmäßige mikrobiologische Sputumuntersuchungen**  
23 **erhalten.“**

24 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

25

26

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

31 Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien für die Therapie von extrapulmonalen  
32 granulomatösen Läsionen bei Patienten mit CVID.

33 Im Hinblick auf kutane Granulome wurde sowohl unter Steroiden, als auch unter TNF-alpha Blockade  
34 ein gutes Therapieansprechen beobachtet. Andere granulomatöse extrapulmonale Läsionen zeigen  
35 unter Steroiden in ca. 60% der Fälle ein komplettes oder partielles Ansprechen. Eine Subanalyse  
36 einzelner Organsysteme ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich, es ist jedoch zu erwähnen,  
37 dass Steroide bei den veröffentlichten Fällen von Granulomen im ZNS gut ansprechen, während  
38 granulomatöse Läsionen im Gastrointestinaltrakt keine Besserung unter Steroiden zeigten. Die  
39 Fallzahlen für andere Immunsuppressiva sind noch geringer. Hier wurde ein Therapieansprechen in 70-  
40 80% der Fälle unter Cyclophosphamid, Infliximab oder Rituximab beobachtet. Eine Übersicht der

1 Publikationen zur Therapie von granulomatösen Erkrankungen bei Patienten mit CVID befindet sich im  
2 Anhang als Tabelle M.

3 Zusammenfassend kann aus den aktuellen Daten für extrapulmonale granulomatöse Läsionen keine  
4 eindeutige Therapieempfehlung abgeleitet werden. Das Auftreten von granulomatösen-  
5 (lymphozytären) Organläsionen sollte stets Anlass für eine weiterführende immunologische Abklärung  
6 sein (z.B. Mutationen in den Genen *CTLA4*, *LRBA*, *XIAP* etc.). Die Therapieplanung sollte stets in  
7 Absprache mit einem Immundefektzentrum erfolgen.

8

9

10

11

12 IV.2.4: Weitere Manifestationen:

13 Malignome: Insbesondere Patienten mit CVID haben ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung von  
14 Malignomen (van der Meer et al., 1993; Cunningham-Rundles et al., 1987; Mellemkjaer et al., 2002;  
15 Vajdic et al., 2010). In einer aktuellen Kohortenstudie waren gastrale Adenokarzinome die häufigste  
16 Ursache der Mortalität bei Patienten mit CVID (Pulvirenti et al., 2018). Zur frühzeitigen Erfassung von  
17 lymphoiden Malignomen sollten Patienten für das Vorliegen persistierender  
18 Lymphknotenschwellungen sensibilisiert werden. Bei jeder Untersuchung sollte gezielt nach B-  
19 Symptomen gefragt und nach Lymphknotenvergrößerungen, Splenomegalie oder  
20 Blutbildveränderungen gefahndet werden.

21 Gastrointestinale Manifestationen: Aufgrund des vermehrten Auftretens von gastrointestinalen  
22 Manifestationen wie Autoimmungastritis, Zöliakie, chronischer Diarrhoe oder nodulären  
23 lymphatischen Hyperplasien (NLH), empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit CVID eine initiale  
24 Diagnostik zur Bestandsaufnahme und weitere Verlaufskontrollen. Bei Patienten mit CVID sollte bei  
25 Diagnosestellung eine ÖGD, bei Zeichen der Enteropathie (chronische Diarrhoe, Gewichtsverlust etc.)  
26 zusätzlich eine Koloskopie erfolgen. Bei unauffälligem Status und Histologie in der ÖGD sollten  
27 Kontrolluntersuchungen alle 3-5 Jahre erfolgen. Bei Autoimmungastritis oder anderen Auffälligkeiten  
28 empfehlen sich jährliche Folgeuntersuchungen bzw. in Abhängigkeit des (histopathologischen)  
29 Befundes (Dhalla et al., 2011). In der regulären Verlaufskontrolle empfiehlt sich die jährliche  
30 Bestimmung von Vitamin B12 zur Beurteilung einer etwaigen Autoimmungastritis, sowie die jährliche  
31 non-invasive *Helicobacter pylori* Testung (Stuhl-Ag, C13-Atemtest). Auch bei Patienten mit  
32 granulomatösen Erkrankungen oder nodulären lymphatischen Hyperplasien des Kolons sind  
33 regelmäßige Folgeuntersuchungen angeraten. Es sei an dieser Stelle erneut auf die Schwierigkeiten  
34 der serologischen Diagnostik hingewiesen, dies betrifft auch die Fragestellung nach Transglutaminase-  
35 IgA-Antikörpern bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie oder auch bei selektiven IgA-Mangel.

36 Bei gastrointestinalen Symptomen sollten Komplikationen wie Malabsorption und damit verbundene  
37 Vitaminmangelsituationen möglichst rasch erkannt und therapiert werden. Bei chronischer Diarrhoe  
38 sollten frühzeitig Stuhluntersuchungen auf Erreger und Resistenzen durchgeführt werden, evtl. kann  
39 es erforderlich sein, endoskopisch seltene Erreger wie *Giardia lamblia* oder eine folliculär-  
40 lymphatische Hyperplasie nachzuweisen.

41

42 **KERNAUSSAGE 16a:**



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

3 **Expertenkonsensus: starker Konsens**  
4

5 **KERNAUSSAGE 16b:**

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

9 **Expertenkonsensus: starker Konsens**  
10

11  
12 IV.2.5: Therapie ausgewählter monogenetischer Erkrankungen:

13 a) APDS I und II: APDS (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome) wird durch  
14 autosomal-dominante „gain of function“ Mutationen der Gene *PI3KCD* (APDS I) oder  
15 *PI3KR1* (APDS II) ausgelöst (Lucas et al., 2014; Lucas et al., 2014a; Angulo et al., 2014; Deau  
16 et al., 2014). Klinisch dominieren vor allem eine erhöhte Infektionsanfälligkeit,  
17 Bronchiektasen, EBV-Virämie, Lymphadenopathien und Hepatosplenomegalien sowie  
18 Autoimmunerkrankungen. Ca. 50% aller Patienten präsentieren sich mit einer  
19 Hypogammaglobulinämie oder erfüllen die formalen Kriterien der CVID Definition. In der  
20 bisher größten Kohortenanalyse werden 46/53 Patienten (87%) regelmäßig mit  
21 Immunglobulinen behandelt (Coulter et al., 2017). Zur Therapie liegen Daten aus einer  
22 prospektiven ESID Level 3 Register Studie vor (Maccari et al., 2018). Insgesamt wurden 77  
23 Patienten in die Register-Studie eingeschlossen (51 Patienten mit APDS I und 26 Patienten  
24 mit APDS II). Eine detaillierte Auswertung konnte von 68 Patienten erfolgen. 54 Patienten  
25 (79%) erhielten eine Antibiotika-Prophylaxe, 8 Patienten (12%) waren unter antifungaler  
26 Prophylaxe. 44 Patienten (65%) erhielten eine regelmäßige  
27 Immunglobulinsubstitutionstherapie.

28 Beim Einsatz immunsuppressiver Medikamente, liegen die meisten Daten für die  
29 Behandlung mit dem mTor-Inhibitor Rapamycin vor.

30 In der o.g. Studie von Maccari wurden 27 Patienten mit Rapamycin behandelt, wovon 26  
31 Patienten ausgewertet werden konnten. Gemäß einer visuellen Analogskala beurteilten  
32 die behandelnden Ärzte, das Gesamtansprechen der Therapie nach 3-6 Monaten mit  
33 Rapamycin in 10 Fällen als „gut“, in 9 Fällen als „moderat“ und in 7 Fällen als „schlecht“ .  
34 Das beste Ansprechen zeigte sich für die Therapie der Lymphoproliferation (19 Patienten  
35 mit kompletter oder partieller Remission und 6 ohne Therapieansprechen). Unter  
36 Rapamycin zeigte sich ein schlechteres Ansprechen der Zytopenien (5 Patienten mit  
37 kompletter oder partieller Remission und 9 ohne Ansprechen) und entzündlicher  
38 Darmveränderungen (6 Patienten mit kompletter oder partieller Remission und 9  
39 Patienten ohne Therapieansprechen). Insgesamt konnte unter Rapamycin eine zuvor  
40 bestehende Steroidbehandlung in 7/8 Patienten ausgeschlichen werden.

41 In einer weiteren kleineren Kohorte mit Patienten mit APDS I zeigten 5/6 Patienten ein  
42 Ansprechen ihrer Lymphoproliferation unter Behandlung mit Rapamycin (Coulter et al.,  
43 2017). Auch in einer Kohorte mit APDS II wurden 6 Patienten mit Rapamycin behandelt,

1 jedoch konnte aufgrund des kurzen Follow-ups keine eindeutige Aussage hinsichtlich des  
2 Therapieansprechens getroffen werden (Elkaim et al., 2016). In drei weiteren Fällen wurde  
3 ein positives Ansprechen der Lymphoproliferation unter Rapamycin beobachtet. Der  
4 Rapamycin Zielspiegel lag bei 8-12 ng/ml, alle drei Patienten waren ebenfalls unter  
5 Immunglobulinsubstitution und Antibiotikaprophylaxe (Rae et al., 2016; Olbrich et al.,  
6 2016).

7 Andere Immunsuppressiva wie Mycophenolat, Cyclosporin A, Azathioprin und Rituximab  
8 wurden in zu geringer Zahl verwendet, als dass eine sinnvolle Datenanalyse bzw.  
9 Therapieempfehlung abgeleitet werden könnte. 8/68 Patienten aus der Studie von  
10 Maccari erhielten eine Stammzell-Transplantation, wovon zum Zeitpunkt der  
11 Veröffentlichung ein Patient verstorben war. In einer japanischen Kohorte wurden die  
12 Daten von 9 Patienten mit APDS I nach Stammzelltransplantation berichtet. 7/9 Patienten  
13 waren zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben (overall survival 86,1%), die event-free  
14 survival Rate lag bei 39,6% (Okano et al., 2018).

15 Eine prospektive, open-label Studie mit 6 Patienten mit APDS I zeigte über den  
16 Beobachtungszeitraum von 12 Wochen eine klinische und immunphänotypische  
17 Besserung unter der Therapie mit dem selektiven PI3Kdelta-Inhibitor Leniolisib (Rao et al.,  
18 2017).

19 In Zusammenfassung liegen derzeit noch keine Daten von randomisiert kontrollierten  
20 Studien vor. Die bisherigen Beobachtungen weisen auf einen möglichen klinischen Nutzen  
21 von Rapamycin in der Behandlung von Lymphoproliferationen bei Patienten mit APDS hin.  
22 Die Betreuung der Patienten sollte stets durch ein Immundefekt-Zentrum erfolgen.

23  
24 **b)** CTLA4-Defizienz: CTLA4-Defizienz (cytotoxic T lymphocyte antigen-4): Es handelt sich um  
25 krankheitsverursachende, autosomal-dominant vererbte „loss of function“ Mutationen im  
26 Gen *CTLA4* (Schubert et al., 2014). Bei 84% der Patienten zeigt sich eine  
27 Hypogammaglobulinämie. Neben der erhöhten Infektionsanfälligkeit imponieren klinisch  
28 Lymphoproliferationen (73%), Autoimmunzytopenien (62%) und Zeichen der  
29 Immundysregulation unter Mitbeteiligungen der Atemwege des ZNS, des  
30 Gastrointestinaltraktes sowie kutane Läsionen. In der bisher größten Übersicht befanden  
31 sich 55/88 Patienten (63%) unter regelmäßiger Immunglobulinsubstitution (Schwab et al.,  
32 2018).

33 In der gleichen Publikation deutete sich ein therapeutischer Nutzen von Abatacept bzw.  
34 Belatacept an (Schwab et al., 2018). Abatacept ist ein Fusionsprotein bestehend aus dem  
35 Fc-Anteil der humanen IgG1-Subklasse und der extrazellulären Domäne von CTLA4. Das  
36 Molekül bindet an die natürlichen CTLA4-Liganden CD80 und CD86 und führt dadurch zu  
37 einer Blockierung der T-Zell-Aktivierung. Von 14 Patienten, welche mit den CTLA4-  
38 Fusionsproteinen behandelt wurden, zeigten 11 Patienten ein deutliches klinisches  
39 Ansprechen, wobei sowohl gastrointestinale Beschwerden, als auch pulmonale  
40 Manifestationen (GLILD) eine Besserung zeigten. Ein Patient zeigte eine Besserung der  
41 Lymphadenopathie, bei einem weiteren Patienten konnte eine Regression der Optikus-  
42 Neuritis und Stabilisierung der ITP beobachtet werden. Bei sechs Patienten wurde die  
43 Therapie beendet. Drei Patienten wurden zur Stammzell-Transplantation weitergeleitet,  
44 zwei Patienten entwickelten eine EBV Reaktivierung und ein Patient entwickelte eine  
45 schwere respiratorische Infektion und Agranulozytose.

1 Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Hemmung des CD28 Signalweges durch mTor-  
2 Inhibitoren. In derselben Kohorte erhielten insgesamt 13 Patienten eine Therapie mit  
3 Rapamycin wovon 8 ein gutes klinisches Ansprechen zeigten. Auch hier war der klinische  
4 Nutzen an verschiedenen Organsystemen zu beobachten (Besserung von Splenomegalie,  
5 Lymphoproliferation, Enteropathie). Ein Patient verstarb infolge einer Sepsis unter  
6 Rapamycin-Behandlung. Angaben zu Rapamycin-Talspiegel waren nur von zwei Patienten  
7 verfügbar (6-8ng/ml).

8 Es liegen Daten von 8 Patienten mit CTLA4-Defizienz nach Stammzelltransplantation vor.  
9 6/8 Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse am Leben, 50% der Patienten  
10 entwickelten eine GvHD (Slatter et al., 2016).

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

19 c) LRBA-Defizienz: LRBA-Defizienz (LPS-responsive beige-like anchor protein): Autosomal-  
20 rezessiver Erbgang (Lopez-Herrera et al., 2012). Neben pathologischer  
21 Infektionsanfälligkeit ist das Krankheitsbild vor allem durch Autoimmunzytopenien,  
22 Lymphoproliferation und Enteropathien (chronisch entzündliche Darmerkrankungen  
23 geprägt). In der größten Kohortenstudie befanden sich 7/17 (41%) unter regelmäßiger  
24 Immunglobulinsubstitution (Gamez-Diaz et al., 2016).

25 Insgesamt wurden 22 Patienten beschrieben (Gamez-Diaz et al., 2016). In der Behandlung  
26 der Patienten kamen diverse Immunsuppressiva zum Einsatz (Steroide 39%, MMF 22%,  
27 Abatacept 15%, Sirolimus 11%, Budesonid 11%). Es wurden keine Daten über das  
28 Therapieansprechen publiziert, so dass aus dieser Arbeit keine entsprechenden  
29 Empfehlungen abgeleitet werden können. Lo et al. konnten 2015 bei drei Patienten mit  
30 LRBA Defizienz eine deutliche klinische Besserung unter der Therapie mit Abatacept  
31 beobachten (Lo et al., 2015). Aufgrund dieser Beobachtung und weiterer Arbeiten konnte  
32 gezeigt werden, dass LRBA den Transport und das Recycling von CTLA4 auf der  
33 Zelloberfläche mit kontrolliert. Azizi et al. beobachteten eine klinische Besserung der  
34 Enteropathie bei vier Patienten mit LRBA-Defizienz unter der Therapie mit Sirolimus (Azizi  
35 et al., 2017). Es wurde die Daten von 12 Patienten mit LRBA-Defizienz nach  
36 Stammzelltransplantation berichtet (Seidel et al., 2018). Von der 8 überlebenden  
37 Patienten konnten 6 ohne weitere Immunsuppression betreut werden.

38 Aus den vorliegenden Daten lassen sich derzeit keine eindeutigen therapeutischen  
39 Empfehlungen ableiten. Die Betreuung der Patienten mit CTLA4-Defizienz sollte stets  
40 durch ein Immundefekt-Zentrum erfolgen.

#### 42 IV.3.1: Weitere Maßnahmen – Therapie mit Antiinfektiva:

43 Zur Antiinfektivtherapie und -prophylaxe bei Antikörpermangelsyndromen gibt es keine  
44 kontrollierten klinischen Studien. Die Empfehlungen repräsentieren hier Expertenmeinungen und die  
45 Erfahrung aus den Empfehlungen zur Antiinfektivtherapie bei Patienten mit andersartigen  
46 Immundefekten. Derzeitige Expertenmeinung dieser Konsensgruppe ist, dass im Bedarfsfall einer

1 umgehenden empirischen antimikrobiellen Therapie größere Bedeutung zukommt als der  
2 antimikrobiellen Chemoprophylaxe.

3 Bei Verdacht auf Infektionen wird aufgrund der eingeschränkten oder fehlenden eigenen  
4 Antikörperproduktion der Patienten eine infektions-serologische Diagnostik nicht empfohlen. Sofern  
5 möglich sollten kulturelle oder molekularbiologische Verfahren zum Einsatz kommen. Aus dem  
6 gleichen Grund kann mittels Auto-Antikörperdiagnostik in vielen Fällen ein autoimmunes Geschehen  
7 nicht ausgeschlossen werden.

8

9 Bei Antikörpermangelkrankungen mit zusätzlicher Einschränkung der zellulären Immunität (z.B. CID,  
10 HIGM bei Mutation in CD40 (L)), ist eine dauerhafte Antibiotikaprofylaxe gegen opportunistische  
11 Erreger indiziert (Levy et al., 1997). In Analogie zu Patienten mit HIV wird eine solche Prophylaxe mit  
12 TPM/SMX 3x/Woche bei Werten der CD4+-Zellen von <200/μl bzw. <15% d. Lymphozyten empfohlen.  
13 Daten aus Frankreich weisen auf die Bedeutung der naiven CD4+-Zellen hin, bei deren Verminderung  
14 auf <20/μl ebenfalls ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen besteht (Bertinchamp et al.,  
15 2016). In den Empfehlungen des French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies  
16 (CEREDIH) wird für Patienten mit Hyper IgM Syndrom ebenfalls der Einsatz von TMP/SMX 3x/Woche  
17 empfohlen (Aguilar et al., 2014).

18 Bei Patienten mit Agammaglobulinämie oder CVID und persistierenden häufigen Infektionen unter  
19 Immunglobulinsersatztherapie mit einem IgG-Spiegel > 10g/l (bei Agammaglobulinämie) bzw. > 8g/l  
20 (bei CVID) kann gemäß den gleichen französischen Empfehlungen die tägliche Gabe von TMP/SMX  
21 erwogen werden (Aguilar et al., 2014). Die übliche Dosis sollte bei 6-8mg/kg KG, aufgeteilt in zwei  
22 Tagesdosen liegen. In der englischen Leitlinie des UK-Primary-Immunodeficiency-Network (UK-PIN)  
23 wird ebenfalls eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei persistierenden Infektionen trotz einer  
24 bestehenden adäquaten Immunglobulinsubstitution empfohlen  
25 (<http://www.ukpin.org.uk/standards.htm>). Die aktuellen Empfehlungen werden derzeit überarbeitet.

26 Voraussetzung für die Einleitung einer Antibiotikaprofylaxe sollte der klar dokumentierte Nachweis  
27 rezidivierender bakteriellen Infektion sein.

28

29 Auch für den Einsatz von Antibiotika in der akuten Phase der Infektion liegen keine randomisierten  
30 klinischen Studien für Patienten mit Antikörpermangelkrankungen vor. Patienten mit  
31 Antikörpermangelsyndromen sollten in Abhängigkeit von der klinischen Situation (Schwere,  
32 Infektionslokalisation, bekannte Erregerpersistenz) umgehend bereits bei Infektionsverdacht  
33 therapiert werden. Dies umfasst in der Regel eine antibakterielle Therapie, die *Streptococcus*  
34 *pneumonia* und *Haemophilus* erfasst, kann aber je nach klinischem Bild und Information zu früheren  
35 Infektionen und Infektionserregern auch eine antivirale, antimykotische oder antiparasitäre Therapie  
36 beinhalten. Milde Infektionen bedürfen keiner sofortigen Antibiotikatherapie. Es sollten stets eine  
37 ergänzende Laboruntersuchung und mikrobiologische Erregerdiagnostik angestrebt werden.

38 Zu erwägen ist der Versuch einer Sekundärprophylaxe bei rezidivierenden Infektionen mit identischem  
39 Erreger (Erregerpersistenz mit klinischen Rezidiven) trotz adäquater Immunglobulinsubstitution. Hier  
40 sollte Rücksprache mit einem infektiologisch erfahrenen Arzt erfolgen und der Nutzen gegenüber  
41 Nachteilen (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Kosten) individuell abgewogen werden.

42 Für den Einsatz einer Antibiotikaprofylaxe bei Patienten mit klinisch bedeutungsvollen  
43 Bronchiektasen und häufigen Exacerbationen verweisen wir auf den Abschnitt IV.2.2a.

44

45 **KERNAUSSAGE 17a:**

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

5  
6 **Expertenkonsensus: starker Konsens**  
7  
8  
9

10 **KERNAUSSAGE 17b:**

11 „Bei Patienten mit klinisch relevanten Bronchiektasen und häufigen Exacerbationen trotz adäquater  
12 Immunglobulinersatztherapie kann eine ergänzende kontinuierliche antimikrobielle Therapie  
13 erwogen werden.“  
14

15 **Evidenzlevel: 3; Empfehlungsgrad: O (starker Konsens)**  
16

17 IV.3.2: Impfungen:

18 Schutzimpfungen stellen für Patienten mit Antikörpermangelerkrankung eine wichtige präventive  
19 Maßnahme dar. Bei Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie mit fehlender Impfantwort  
20 soll diese Schutzlücke durch die regelmäßige Immunglobulinsubstitution geschlossen werden. Gemäß  
21 den gesetzlichen Vorgaben wird von den herstellenden Unternehmen der Immunglobulinpräparate in  
22 Europa verlangt, den Inhalt klinisch relevanter spezifischer Antikörper gegen *C. diphtheriae*, *H. influenza*  
23 *Typ B*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* sowie gegen Hepatitis A und B, CMV, VZV, Rötlen, Masern, Parvovirus  
24 B19 und Poliomyelitisvirus Typ 1 nachzuweisen (European Directorate for the Quality of Medicines and  
25 Health Care. Human normal immunoglobulin for intravenous administration. 6th ed). Allerdings ist der  
26 Begriff „klinisch relevanter Inhalt“ nicht durch explizite Konzentrationsangaben definiert.

27 Bei einer Vielzahl von Erregern ist infolge des Produktionsprozesses (es werden die Immunglobuline  
28 >1000 verschiedener gesunder Spender gepoolt) von einer ausreichenden Konzentration der  
29 spezifischen Antikörper auszugehen, auch wenn diese nicht explizit gemessen werden (Lejtenyi &  
30 Mazer, 2008). Es wurden u.a. protektive Werte gegen Hepatitis A und B (Farcet et al., 2010; Lee et al.,  
31 2016), gegen Pertussis (Adam & Church, 2015) sowie gegen Tetanus, VZV und Pneumokokken in IgG-  
32 Präparaten nachgewiesen (Nobre et al., 2014; Knutsen et al., 2015). Es wurden jedoch zum Teil  
33 erhebliche Schwankungen in den Konzentrationen zwischen den verschiedenen Chargen beobachtet  
34 (Nobre et al., 2014) und die Antwort auf die verschiedenen Meningokokken-Serotypen war nicht  
35 einheitlich.

36 Daher ist mit den Immunglobulinpräparaten kein sicherer Schutz gegen Erreger mit niedriger Impfrate/  
37 oder natürlicher Immunisierung z.B. FSME (Seidel et al., 2010; Goldacker et al., 2014) oder geringer  
38 Erkrankungsprävalenz z.B. Meningokokken (Lear et al., 2006) oder infolge Erregervariabilität wie bei  
39 Influenza (van Assen et al., 2010; Hanitsch et al., 2016; Gardulf et al., 2018) zu erwarten.

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

43

1 Ein zusätzlicher Nutzen der Impfung gegen Hepatitis A und B ist möglich, wenn auch die Notwendigkeit  
2 aufgrund der o.g. Daten nicht unumstritten ist (Farcet et al., 2010; Lee et al., 2016). Wir weisen in  
3 diesem Zusammenhang auch auf andere nationale Empfehlungen hin (Shearer et al., 2013; Rubin et  
4 al., 2014; Aguilar et al., 2014, Sobh & Bonilla; 2016).

5 Zur Vermeidung von VZV-Reaktivierungen empfiehlt die STIKO seit Dezember 2018 den Einsatz von  
6 Shingrix® als Standardimpfung für Personen ab 60 Jahren bzw. für Personen mit angeborener oder  
7 erworbener Schwäche des Immunsystems ab 50 Jahren. Es ist zu beachten, dass die Verwendung bei  
8 Patienten jünger 50 Jahren als off-label Einsatz gilt.

9

10

11

12

13

14

15

16

17

#### IV.3.3: Atemphysiotherapie / Physiotherapie / Inhalative Therapie:

18

19 Eine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich physiotherapeutischer Maßnahmen ist aufgrund von  
20 fehlenden klinischen Studien an immundefizienten Patienten nicht möglich. Es gibt jedoch eine  
21 Vielzahl an Studien, die auf dem Boden anderer Grunderkrankungen den Einfluss dieser Maßnahmen  
22 auf den Progress chronischer Lungenschäden/Bronchiektasen untersucht haben. Hier wurde durch  
23 den Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. anlässlich der ersten Leitlinienerstellung zur  
24 „Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“ eine Literaturrecherche durchgeführt  
25 (Physiotherapeuten/, e.V., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, 2011). Es wurden existierende  
26 Reviews und klinische Studien hauptsächlich zur physikalischen Therapie von Patienten mit Cystischer  
27 Fibrose zusammengefasst und bewertet.

28 In den aktuellen ERS (European Respiratory Society) Guidelines zum Management von Bronchiektasen  
29 bei Erwachsenen (Polverino et al., 2017) wird insbesondere für Patienten mit chronisch produktivem  
30 Husten und / oder für Patienten mit Schwierigkeiten beim Abhusten der Einsatz von  
31 Atemphysiotherapie mit dem Ziel der verbesserten airway clearance empfohlen. In einer Reihe von  
32 systematischen Reviews und klinischen Studien konnte der Nutzen von regelmäßigem Lungensport  
33 (pulmonary rehabilitation) auf die körperliche Belastungsfähigkeit nachgewiesen werden, so dass  
34 diese Maßnahmen allen Patienten mit Belastungsluftnot angeboten werden sollten (Lee A.L., et al.,  
35 2014; Zanini et al., 2015; Lee A.L., et al., 2016; Polverino et al., 2017).

36 In den Guidelines der BTS (British Thoracic Society) für non-CF-Bronchiektasen werden für Kinder und  
37 Erwachsene weitere Maßnahmen, wie spezielle Atemtechniken, (oszillierende) PEP-Therapie (positive  
38 expiratory pressure), Lagerungsdrainage und forcierte Ausatemtechniken sowie autogene Drainage  
39 empfohlen (Pasteur et al., 2010).

40

41 Der Einsatz von langwirksamen bronchodilatatorischen Inhalativa sollte insbesondere Patienten mit  
42 lungenfunktionell nachgewiesener Obstruktion bzw. Patienten mit Belastungsluftnot empfohlen  
43 werden. Der Einsatz kurzwirksamer bronchodilatatorischer Inhalativa wird vor der  
44 Atemphysiotherapie und vor der inhalativen Sekretolysetherapie (mit hypersaliner Kochsalzlösung)  
45 empfohlen. Aufgrund der besseren Wirksamkeit sollten erst danach etwaige inhalative Antibiotika

1 verabreicht werden. Ein routinemäßiger Einsatz von Bronchodilatoren bei beschwerdefreien  
2 Patienten ist nicht empfohlen.

3

4 **KERNAUSSAGE 18a:**

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

6

7 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

8

9

10

11 **KERNAUSSAGE 18b:**

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

14

15 **Evidenzlevel: 1; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)**

16

17 IV.3.4: Weitere supportive Maßnahmen:

18

19 Die Erkrankung an einem primären Immundefekt bringt für die Betroffenen viele Veränderungen mit  
20 sich und kann trotz umfangreicher therapeutischer Maßnahmen auf unterschiedlichen Wegen zu einer  
21 Einschränkung der Lebensqualität führen. Es gibt eine Vielzahl an Studien für Kinder und erwachsene  
22 Patienten mit primären Immundefekten, welche eine Einschränkung der Lebensqualität belegen  
23 (Gardulf et al., 2004 & 2007; Howard et al., 2006; Nicolay et al., 2006; Fasth & Nyström 2008; Soresina  
24 et al., 2009; Epanol et al., 2014; Titman et al., 2014; Jiang et al., 2015; Bryan et al., 2016; Rider et al.,  
25 2017; Kearns et al., 2017; Barlogis et al., 2018).

26

27 In einer italienischen Kohorte von 96 Patienten mit CVID wurde mittels einer longitudinalen  
28 Beobachtungsstudie über 6 Jahre (92 Patienten nach 1 Jahr; 66 Patienten nach 6 Jahren) die  
29 Lebensqualität („health-related quality of life“ - HRQoL) gemessen (Tabolli et al., 2014). 18 Patienten  
30 verstarben im Beobachtungszeitraum. In der Studie zeigte sich, dass die HRQoL der Betroffenen  
31 generell niedriger war als in der Normalpopulation. Daten die auch in einer neuen US-amerikanischen  
32 Studie bestätigt werden (Rider et al., 2017).

33

34 Es gibt mittlerweile standardisierte Fragebögen für Patienten mit primären Immundefekten, um die  
35 Lebensqualität besser abschätzen zu können (Quinti et al., 2016; Ballow et al., 2017; Ataeinia et al.,  
36 2017). Eine Übersetzung ins Deutsche wurde für die genannten Fragebögen noch nicht validiert.

37

38 Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Krebs, COPD,  
39 mentale Erkrankungen) zeigten Patienten mit CVID, nach der Gruppe von Patienten mit chronischer  
40 Herzinsuffizienz, die stärkste Einschränkung in den Komponenten „physical role“ (Einschränkungen auf  
41 der Arbeit oder im Alltag in Folge der allgemeinen körperlichen Gesundheit) und „general health“  
42 (Einschätzung der allgemeinen Gesundheit aus Patientenperspektive). Obwohl die mentale  
43 Gesundheit weniger betroffen war, als die physische Gesundheit, so wurde für ca. ein Drittel aller CVID  
44 Patienten (ca. zwei Drittel bei den Frauen) die Gefahr einer Entwicklung von Angststörung oder  
45 Depression gesehen. Eine etwaige begleitende psychologische Betreuung sollte für die Patienten  
46 individuell geprüft werden (Kuburovic et al., 2014; Campbell et al., 2018).

47

1 Der Nutzen der Immunglobulinersatztherapie in der Behandlung von Patienten mit primären  
2 Antikörpermangelkrankungen ist unumstritten. Dennoch kann es in schwierig sein, die Motivation  
3 und Compliance für diese lebenslange Therapieform stets aufrecht zu halten. Mögliche Belastungen  
4 oder Nebenwirkungen der dauerhaften Therapie sollten durch den betreuenden Arzt regelmäßig aktiv  
5 angesprochen werden (Jones et al., 2018; Pasquet et al., 2017). Für eine möglichst hohe Lebensqualität  
6 und Patientenzufriedenheit kann es erforderlich sein, verschiedene Applikationsformen zu versuchen  
7 (Bienvenu et al., 2016 & 2018).

8  
9 In einer aktuellen Umfrage von 945 Patienten mit CVID unter regelmäßiger  
10 Immunglobulinsubstitutionstherapie hatte die Art der Applikationsform (SCIg vs IVIg) keinen Einfluss  
11 auf die Lebensqualität (Rider et al. 2017). Patienten, welche die in Deutschland nicht-zugelassene IVIg-  
12 Therapie zu Hause erhielten, gaben signifikant höhere Lebensqualitätswerte an, als solche Patienten  
13 mit IVIg-Therapie in einer Ambulanz/Praxis. Eine Umfrage des IPOPI (International Patient Organisation  
14 for Primary Immunodeficiencies) hatte hingegen ergeben, dass Patienten mit der SCIg-Therapie  
15 zufriedener waren als unter IVIg-Therapie (Espanol et al., 2014).

16  
17 Der Kontakt zu Selbsthilfegruppen sollte vermittelt werden. Im Vordergrund stehen hier der  
18 Erfahrungsaustausch von betroffenen Eltern oder Patienten und damit der Umgang mit alltäglichen  
19 Einschränkungen durch die Erkrankung. Das können interfamiliäre Probleme bzgl. der Aufklärung des  
20 betroffenen Kindes, Geschwisterkindern oder Partnerschaft sein. Auch der Umgang mit der  
21 Erkrankung in Kindergarten, Schule und Arbeitsplatz können einen Konflikt darstellen. Hierzu haben  
22 Selbsthilfegruppen Material in Form von Broschüren, Büchern und Comics herausgegeben. Es finden  
23 regelmäßig Treffen und Aufklärungsveranstaltungen statt. Eine psychosoziale Betreuung kann hier  
24 organisiert werden.

25 Es stehen folgende Selbsthilfegruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Verfügung:

26  
27 dsai - Deutsche Selbsthilfe Angeborener Immundefekte e.V. ([www.dsai.de](http://www.dsai.de))

28 ÖSPID – Österreichische Selbsthilfegruppe für Primäre Immundefekte ([www.oespid.at](http://www.oespid.at))

29 SVAI – Schweizerische Vereinigung für Angeborene Immundefekte ([www.svai.ch](http://www.svai.ch))

30  
31  
32 Für die Patienten und ihre Angehörigen werden bundesweit strukturierte und validierte  
33 Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten ([www.PID-Schulung.de](http://www.PID-Schulung.de)). Die 2.  
34 Auflage ist über folgenden Link abrufbar: [http://www.pabst-](http://www.pabst-publishers.com/Medizin/buecher/images/modus_9783958530751.pdf)  
35 [publishers.com/Medizin/buecher/images/modus\\_9783958530751.pdf](http://www.pabst-publishers.com/Medizin/buecher/images/modus_9783958530751.pdf). Schwerpunkt der PID-  
36 Schulung ist ein verbessertes Verständnis der Erkrankung und der Therapie, so dass die Schulung auch  
37 für Patienten mit intravenöser Immunglobulinersatztherapie sinnvoll ist.

38  
39  
40  
41 **KERNAUSSAGE 19:**

42  
43 **„Den Betroffenen und ihren Angehörigen sollten alle Therapieoptionen individuell und umfangreich**  
44 **erklärt werden. Sofern keine medizinischen Bedenken vorliegen, sollte die Entscheidung für eine**  
45 **bestimmte Applikationsform in erster Linie von der jeweiligen Präferenz des Betroffenen abhängen.“**

46  
47 **Expertenkonsensus: starker Konsens**  
48



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

**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.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

## **VI. Anhang**

### Abkürzungsverzeichnis:

- 6-MP: 6-Mercaptopurin
- AD: autosomal-dominant
- AE: Adverse event
- AIHA: autoimmune hemolytic anemia
- ALPS: Autoimmune lymphoproliferative syndrome
- APDS: activated PI3KCD syndrome
- AR: autosomal-rezessiv
- ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia
- AT: Ataxia teleangiectatica
- AUC: Area under the curve
- Aza: Azathioprin
- BÄK: Bundesärztekammer
- CF: Cystische Fibrose
- CID: combined immunodeficiency
- CLL: Chronisch lymphatische Leukämie
- CO: Cross-over
- CPD: Chronic pulmonary disease
- CR: complete response
- CsA: Ciclosporin A
- CT: Computertomographie
- CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (auch CD152)
- CVID: Common Variable Immunodeficiency disorder

- 1 DLCO: Kohlenmonoxid Diffusionskapazität
- 2 EMA: European Medicines Agency
- 3 ES: Evans Syndrom
- 4 ESID: European Society for Immunodeficiencies
- 5 FDA: Food and Drug Administration (US)
- 6 fSClg: facilitated subkutane Immunglobuline
- 7 FSME: Frühsommer Meningoencephalitis
- 8 g/L: Gramm/Liter
- 9 GLILD: granulozytäre lymphopzytäre interstitielle Lungenerkrankung (granulomatous lymphocytic interstitial lung disease)
- 10 GMP: good manufacturing practice
- 12 HAV: Hepatitis-A-Virus
- 13 HBV: Hepatitis-B-Virus
- 14 HCV: Hepatitis-C-Virus
- 15 HIES: Hyper-IgE Syndrom
- 16 HIgM: Hyper-IgM Syndrom
- 17 HIV: Human Immunodeficiency Virus
- 18 HRCT: High-resolution CT
- 19 HrQoL: Health-related-Quality of life
- 20 i.m.: intramuskulär
- 21 ITP: immune thrombopenia
- 22 i.v.: intravenös
- 23 IMlg: intramuskuläre Immunglobuline
- 24 IVlg: intravenöse Immunglobuline
- 25 IUIS: International Union of Immunological Societies
- 26 KMT: Knochenmarktransplantation
- 27 LRBA: LPS-responsive beige-like anchor protein
- 28 Men: Meningokokken
- 29 MMF: Mycophenolat Mofetil
- 30 MTX: Methotrexat
- 31 NR: no response
- 32 OR: overall response
- 33 PASLI: p110 delta activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy, and
- 34 immunodeficiency (auch: APDS)
- 35 PC: Prospective cohort
- 36 PID: Primary Immunodeficiency
- 37 PR: partial response
- 38 Rapa: Rapamycin
- 39 RCS: Retrospective case series
- 40 RCT: Randomized controlled trial
- 41 RR: relatives Risiko

- 1 RTI: Respiratory tract infections
- 2 RTX: Rituximab
- 3 s.c.: subkutan
- 4 SAD: Selective antibody deficiency
- 5 SAE: Severe adverse event
- 6 SBI: Serious bacterial infection
- 7 SCID: Severe combined immunodeficiency
- 8 SCIg: subkutane Immunglobuline
- 9 SMX: Sulfamethoxazol
- 10 STAT: signal transducer and activator of transcription
- 11 STIKO: Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts
- 12 TCR: T-Zell-Rezeptor (T cell receptor)
- 13 THI: transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters (transitional hypogammaglobulinemia
- 14 of infancy)
- 15 TL: Trough level
- 16 TLC: totale Lungenkapazität (total lung capacity)
- 17 TMP: Trimethoprim
- 18 TNF: Tumornekrosefaktor
- 19 uAD: unclassified antibody deficiency
- 20 UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- 21 WHO: World Health Organization
- 22 XL: X-chromosomal (x-linked)
- 23 XLA: X-linked Agammaglobulinemia
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

#### 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 monotone Infektionen (*Lokalisation*). Der protrahierte Verlauf von Infektionen trotz eigentlich adäquater Therapie und die *Intensität* einer Infektionskrankung können

1 weitere Hinweise sein. Eine hohe Anzahl an Infektionen wird ebenfalls oft als Ausdruck einer pathologischen  
 2 Infektionsanfälligkeit genannt. Zu beachten ist jedoch, dass die *Summe* aller Infektionen oft wegen einer  
 3 individuell unterschiedlichen Wahrnehmung der Häufigkeit und der Schwierigkeit eine exakte Anzahl noch  
 4 normaler Häufigkeit zu bestimmen, ein schwierig einzusetzendes Anamnesemerkmals ist. Diese klinischen  
 5 Warnzeichen für eine pathologische Infektionsanfälligkeit können unter dem Akronym „ELVIS“ (Erreger,  
 6 Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) subsumiert werden (siehe S2k Leitlinie „Diagnostik auf das Vorliegen  
 7 eines primären Immundefekts“)

8  
 9 Polyvalente Immunglobuline: In der Immunglobulinsersatztherapie werden polyvalente Immunglobuline von  
 10 gesunden Spendern verwendet, d.h. es liegen spezifische IgG-Antikörper gegen eine Vielzahl unterschiedlicher  
 11 Erreger vor (im Gegensatz zu monovalenten Immunglobulinen gegen z.B. Hepatitis B, Tetanus, CMV etc.).

12  
 13  
 14

15 Abbildung 2: Methodologie Checkliste gemäß SIGN für kontrollierte Studien.

		<h2>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</h2>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Section 1: Internal validity			
<b><i>In a well conducted RCT study...</i></b>		<b><i>Does this study do it?</i></b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?		
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>


## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/>
		Acceptable (+) <input type="checkbox"/>
		Low quality (-) <input type="checkbox"/>
		Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

1

2

3 Abbildung 3: Methodologie Checkliste gemäß SIGN für Kohorten Studien.

 <b>SIGN</b>		<h2>Methodology Checklist 3: Cohort studies</h2>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<i>In a well conducted cohort study:</i>			<i>Does this study do it?</i>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. <sup>i</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <sup>ii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. <sup>iii</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <sup>iv</sup>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>



1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. <sup>v</sup>	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. <sup>vi</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
<b>ASSESSMENT</b>		
1.7	The outcomes are clearly defined. <sup>vii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. <sup>viii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. <sup>ix</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. <sup>x</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. <sup>xi</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. <sup>xii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
<b>CONFOUNDING</b>		
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. <sup>xiii</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
<b>STATISTICAL ANALYSIS</b>		
1.14	Have confidence intervals been provided? <sup>xiv</sup>	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <sup>xv</sup>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/>

		Unacceptable – reject 0
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

1

2

3

4

5

6

7

8

9 Tabelle A: Evidenztabelle zur Kernaussage 2

10

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011) (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 2):</b>									
Nolte et al., 1979	RCT Level 2 ( - )	N: 20 (XLA: 9; CVID: 11)	0%	14 Patienten erhielten 150mg/kg KG IVIG alle 4 Wochen vs 100mg/kg KG/Monat IMLg. Dauer: 7-28 Monate.	Siehe Intervention.	Rate akuter Infektionen.	Rate akuter Infektionen unter IVIg: 0,1/Monat vs. 0,3/Monat unter IMLg (p < 0,05 bzw. p < 0,01 nach Ausschluss eines Patienten mit T- und B-Zelldefekt).	In zusätzlicher anschließender cross-over Studie mit 7 Patienten lag die Rate akuter Infektionen unter IVIg bei 0,1/Monat vs. 0,4/Monat unter IMLg. Einschränkungen: Cross-over Studie war nicht randomisiert oder verblindet.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg senkt bei guter Verträglichkeit die Infektionsrate effektiver als IMLg.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie
Ammann et al. 1982	RCT (Multi-Center cross-over Studie) Level 2 ( + )	N: 34 (CVID: 24; XLA: 7; HIGM: 3)	8 von 42 (19%)	Cross-over mit jeweils 100mg/kg KG/Monat IMLg oder IVIg für jeweils 12 Monate (Gesamtdauer 24 Monate).	Siehe Intervention	Rate akuter und chronischer Infektionen.	IVIg nur bei „upper respiratory illness“ überlegen (p: 0,006).	Adäquates Patientenkollektiv (alle IgG <3g/l und fehlende Impfantwort). Niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l. Keine Verblindung.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg und IMLg mit vergleichbarer Effektivität.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Die niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l ist vermutlich unzureichend. Es liegen keine Daten zur Infektionsrate ohne Therapie vor.

Roifman et al., 1987	RCT Level 2 ( - )	N: 12 (CVID: 10; XLA: 2)	0%	Je 6 Patienten erhielten in der Cross-over Studie 600mg/kg KG/Monat vs. 200mg/kg KG/Monat für jeweils 6 Monate.	Siehe Intervention	Rate akuter Infektionen.	Patienten mit IgG-Talspiegeln > 5g/l zeigten eine geringere Rate an milden und schweren Infektionen. Zusätzlich Nachweis eines Anstiegs der FEV-1 und FVC unter IVIg-Therapie (p < 0,001).	Keine Statistik durchgeführt.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Es ist von einem erheblichen carry-over Effekt beim Wechsel von der höheren zur niedrigeren Dosis auszugehen, so dass 6 Monate als Beobachtungszeitraum zu kurz sind.
----------------------	----------------------	--------------------------	----	---	--------------------	--------------------------	--	---	--

**Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):**

Bernatowska et al., 1987	PC (cross-over Studie) Level 3 ( + )	N: 12 Kinder mit primären Antikörpermangelkrankungen	1 (8%)	IVIg 500mg/kg KG/Monat vs 150mg/kg KG/Monat	Siehe Intervention	Infektionsrate	Patienten unter IVIg mit 500mg/kg KG/Monat hatten statistisch signifikant niedrigere Raten für Sinusitis, Bronchitis, Otitis media und Arthritis (p< 0,05).  Weniger Krankheitstage und weniger Tage mit Antibiotikatherapie (p< 0,05).	Keine Angabe von CI.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit 500mg/kg KG/Monat klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen
--------------------------	---	--	--------	---	--------------------	----------------	---	--	--

**Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:**

Eibl et al., 1984	PC Level 3	N: 16 (CVID: 6; kombinierte Hypogammaglobulinämie: 3; XLA: 5; HIGM: 1; IgG1&IgG2-Subklassenmangel: 1)	1 (6%)	16 Patienten erhielten 220mg/kg KG/Monat für 14 Monate.	keine	IgG-Anstieg. Verträglichkeit und Infektionsrate per Patienten-Tagebuch.	Individuelle Dosis variierte zwischen 54-500mg/kg KG/Monat. Tagebuch mit Infektionsangaben nur für 8 Patienten erhältlich, hier mit vergleichbarer Infektionsrate wie in der Normalpopulation.	Sehr unterschiedliche IgG-Spiegel vor Studienbeginn (IgG: 0,4 bis 6g/l). Keine standardisierte Dosis (125-470mg/kg KG).  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit guter Verträglichkeit. Insbesondere vorteilhaft bei Applikation größerer Ig-Dosen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Unzureichende klinische Angaben hinsichtlich der Infektionsrate. Kein Vergleich zum Therapiefreien Intervall.
Cunningham-Rundles et al., 1983	PC Level 3	N: 43 (CVID: 32; XLA: 3, others: 8) unter IMLg	21 (49%)	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMLg Rückgang der Tage mit Antibiotika-Therapie (1064 vs. 2980 Tage) und Reduktion der Krankheitstage (327 vs. 1131 Tage).	Nicht verblindet, aber observational study mit deutlichen Effekt	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters:
Cunningham-Rundles et al., 1984	PC Level 3	N: 21 (CVID: 19; XLA: 1, agammaglobulinemia with thymoma: 1) unter IMLg	0%	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMLg Rückgang der Tage mit Antibiotika-Therapie (1820 vs. 3249 Tage) und Reduktion der Krankheitstage (258 vs. 834 Tage).		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters:

Skull & Kemp, 1996	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 18 (XLA: 10; HIGM: 3; CVID: 3, other: 2)	entfällt	IVIg mit durchschnittlich 420mg/kg KG/Monat.	keine	Krankheitstage, Tage im Krankenhaus, Tage mit Antibiotikatherapie.	Unter Therapie Pneumonierate von 0,05/Behandlungsjahr und 0,6 Tage im Krankenhaus/Behandlungsjahr.	Kleine Fallzahl. Keine Kontrollgruppe.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Daten vergleichbar mit Liese et al. unter durchschnittlich 422mg/kg KG alle 3 Wochen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Fallserie ohne Angaben zur vorherigen Klinik, so dass eine Ableitung nicht uneingeschränkt möglich ist.
Quartier et al., 1999	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 31 Kinder mit XLA unter IVIg für mind. 48 Monate.	entfällt	IVIg mit durchschnittlich 390mg/kg KG alle 3 Wochen.	keine	Rate akuter Infektionen vor und während IVIg.	Rückgang bakterieller Infektionen von 0,4 auf 0,06/Jahr (p<0,01).		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Statistisch signifikanter Rückgang der Rate bakterieller Infektionen unter IVIg.
Aghamohammadi et al., 2004	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 23 Patienten mit Agammaglobulinämie	entfällt	IVIg mit 300-400mg/kg KG alle 3-4 Wochen.	keine	Pneumonierate vor und während IVIg-Therapie.	Rückgang der jährlichen Pneumonierate von 0,82 auf 0,12/Patientenjahr.		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Rückgang der Pneumonieinzidenz unter IVIg-Therapie.
Lederman & Winkelstein, 1985	Retrospektive multizentrische Kohortenanalyse.  Level 4	N: 96 Patienten mit XLA	0%	Vergleich vor und während IVIg ohne Angabe von Dosis und Intervall.	Siehe Intervention.	Infektionsrate verschiedener Organsysteme.	Rückgang der Infektionsrate für Sepsis (0,035 vs 0,005/Patientenjahr) und ZNS-Infektionen (0,057 vs 0,008/Patientenjahr).	Keine separate Analyse für Patienten mit oder ohne prophylaktische Antibiotikatherapie. Keine Statistikangaben. Gute Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Nutzen der Ig-Gabe erkennbar, aber schwere oder häufige Infektionen stellen auch unter Ig-Therapie ein signifikantes Problem dar.
Lucas et al., 2010	Prospektive monozentrische Kohortenanalyse  Level 4	N: 105 (CVID: 90; XLA: 15)	entfällt	Ig-Therapie initial mit 400mg/kg KG/Monat bzw. 600mg/kg KG/Monat bei Patienten mit Bronchiektasen. Dosissteigerung um 150mg/kg KG/Monat bei persistierenden Infektionen (≥1 schwere oder ≥3 moderate Infektionen)	entfällt	Ig-Dosis im Vergleich zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen (Lungenerkrankung, Splenomegalie, Zytopenien, Enteropathien etc.)	Ig-Dosis rangiert individuell zwischen 0,2-1,2g/kg KG/Monat)	Deskriptive Studie einer großen monozentrischen Kohorte über einen langen Zeitraum (>700 Patientenjahre).	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Es sollte stets eine individuelle Dosisfindung angestrebt werden. Patienten mit Bronchiektasen benötigen höheren Dosen zum Erreichen vergleichbarer IgG-Talspiegel. Pat. mit XLA benötigten im Mittel höhere IgG-Talspiegel zum Erreichen der Infektionsfreiheit.

- 1
- 2
- 3
- 4

Tabelle B: Evidenztable zur Kernaussage 3a

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011) (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 2):</b>									

Nolte et al., 1979	RCT Level 2 ( - )	N: 20 (XLA: 9; CVID: 11)	0%	14 Patienten erhielten 150mg/kg KG IVIg alle 4 Wochen vs 100mg/kg KG/Monat IMIg. Dauer: 7-28 Monate.	Siehe Intervention.	Rate akuter Infektionen.	Rate akuter Infektionen unter IVIg: 0,1/Monat vs. 0,3/Monat unter IMIg (p < 0,05 bzw. p < 0,01 nach Ausschluss eines Patienten mit T- und B-Zelldefekt).	In zusätzlicher anschließender cross-over Studie mit 7 Patienten lag die Rate akuter Infektionen unter IVIg bei 0,1/Monat unter IMIg. Einschränkungen: Cross-over Studie war nicht randomisiert oder verblindet.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg senkt bei guter Verträglichkeit die Infektionsrate effektiver als IMIg.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie
Ammann et al. 1982	RCT (Multi-Center cross-over Studie) Level 2 ( + )	N: 34 (CVID: 24; XLA: 7; HIGM: 3)	8 von 42 (19%)	Cross-over mit jeweils 100mg/kg KG/Monat IMIg oder IVIg für jeweils 12 Monate (Gesamtdauer 24 Monate).	Siehe Intervention	Rate akuter und chronischer Infektionen.	IVIg nur bei „upper respiratory illness“ überlegen (p: 0,006).	Adäquates Patientenkollektiv (alle IgG <3g/l und fehlende Impfantwort). Niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l. Keine Verblindung.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg und IMIg mit vergleichbarer Effektivität.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Die niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l ist vermutlich unzureichend. Es liegen keine Daten zur Infektionsrate ohne Therapie vor.
Roifman et al., 1987	RCT Level 2 ( - )	N: 12 (CVID: 10; XLA: 2)	0%	Je 6 Patienten erhielten in der Cross-over Studie 600mg/kg KG/Monat vs. 200mg/kg KG/Monat für jeweils 6 Monate.	Siehe Intervention	Rate akuter Infektionen.	Patienten mit IgG-Talspiegeln > 5g/l zeigten eine geringere Rate an milden und schweren Infektionen. Zusätzlich Nachweis eines Anstiegs der FEV-1 und FVC unter IVIg-Therapie (p < 0,001).	Keine Statistik durchgeführt.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Es ist von einem erheblichen carry-over Effekt beim Wechsel von der höheren zur niedrigeren Dosis auszugehen, so dass 6 Monate als Beobachtungszeitraum zu kurz sind.
<b>Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):</b>									
PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 ( + )	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)
<b>Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:</b>									
Eibl et al., 1984	PC Level 3	N: 16 (CVID: 6; kombinierte Hypogammaglobulinämie: 3; XLA: 5; HIGM: 1; IgG1&IgG2-Subklassenmangel: 1)	1 (6%)	16 Patienten erhielten 220mg/kg KG/Monat für 14 Monate.	keine	IgG-Anstieg. Verträglichkeit und Infektionsrate per Patienten-Tagebuch.	Individuelle Dosis variierte zwischen 54-500mg/kg KG/Monat. Tagebuch mit Infektionsangaben nur für 8 Patienten erhältlich, hier mit vergleichbarer Infektionsrate wie in der Normalpopulation.	Sehr unterschiedliche IgG-Spiegel vor Studienbeginn (IgG: 0,4 bis 6g/l). Keine standardisierte Dosis (125-470mg/kg KG). Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit guter Verträglichkeit. Insbesondere vorteilhaft bei Applikation größerer Ig-Dosen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Unzureichende klinische Angaben hinsichtlich der Infektionsrate. Kein Vergleich zum

									Therapiefreien Intervall.
Roifman et al., 1985	PC Level 3	N: 7 (CVID: 5; XLA: 2) mit „chronic sinopulmonary disease“, d.h. >1 akute Infektion im Monat unter IMLg mit 100mg/kg KG alle 2-4 Wochen (IgG-Talspiegel < 3g/l).	0%	7 Patienten erhielten 600mg/kg KG IVIg für 7-18 Monate.	keine	Rate akuter schwerer Infektionen mit Notwendigkeit der Hospitalisation (Meningoencephalitis, septische Arthritis, Sinusitis, Pneumonie, schwere Diarrhoe).	Rückgang der Rate schwerer Infektionen von 25 (unter IMLg) auf 4 (unter IVIg).	Kleine Fallzahl. Keine Statistik durchgeführt.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der hospitalisierenden schweren Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Keine Angaben zur Statistik.
Cunningham-Rundles et al., 1983	PC Level 3	N: 43 (CVID: 32; XLA: 3, others: 8) unter IMLg	21 (49%)	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMLg Rückgang der Tage mit Antibiotika-Therapie (1064 vs. 2980 Tage) und Reduktion der Krankheitstage (327 vs. 1131 Tage).	Nicht verblindet, aber observational study mit deutlichen Effekt	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen. Schlussfolgerungen des Begutachters:
Cunningham-Rundles et al., 1984	PC Level 3	N: 21 (CVID: 19; XLA: 1, agammaglobulinemia with thymoma: 1) unter IMLg	0%	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMLg Rückgang der Tage mit Antibiotika-Therapie (1820 vs. 3249 Tage) und Reduktion der Krankheitstage (258 vs. 834 Tage).		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen. Schlussfolgerungen des Begutachters:
Skull & Kemp, 1996	Retrospektive Fallserie Level 4	N: 18 (XLA: 10; HIGM: 3; CVID: 3, other: 2)	entfällt	IVIg mit durchschnittlich 420mg/kg KG/Monat.	keine	Krankheitstage, Tage im Krankenhaus, Tage mit Antibiotikatherapie.	Unter Therapie Pneumonierate von 0,05/Behandlungsjahr und 0,6 Tage im Krankenhaus/Behandlungsjahr.	Kleine Fallzahl. Keine Kontrollgruppe.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Daten vergleichbar mit Liese et al. unter durchschnittlich 422mg/kg KG alle 3 Wochen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Fallserie ohne Angaben zur vorherigen Klinik, so dass eine Ableitung nicht uneingeschränkt möglich ist.
Quinti et al., 2007	PC (Multi Centre Studie) Level 3	N: 224 Patienten mit CVID	0%	IVIg mit 400mg/kg KG alle 2-3 Wochen.	Siehe Intervention.	Rate der Infektionen und Autoimmunität.	Signifikanter Rückgang von Pneumonien und akuter Otitis media (p< 0,001). Signifikanter Anstieg chronischer Sinusitis und chronischer Lungenerkrankungen (p< 0,001).	Prospektive Studie mit deutlichem Effekt.  Keine Angaben zum IgG-Talspiegel.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Unter regelmäßiger IVIg deutlicher Rückgang der Pneumonie- und Otitis media-Rate. Anstieg der Sinusitiden und chronischen Lungenerkrankungen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Kohortenstudie, welche den infektiösen und nicht-infektiösen Krankheitsverlauf gut darstellt. Es kann keine Ableitung zur Ig-Dosis getroffen werden.

Lucas et al., 2010	Prospektive monozentrische Kohortenanalyse  Level 4	N: 105 (CVID: 90; XLA: 15)	entfällt	Ig-Therapie initial mit 400mg/kg KG/Monat bzw. 600mg/kg KG/Monat bei Patienten mit Bronchiektasen. Dosissteigerung um 150mg/kg KG/Monat bei persistierenden Infektionen ( $\geq 1$ schwere oder $\geq 3$ moderate Infektionen)	entfällt	Ig-Dosis im Vergleich zu unterschiedlichen Manifestationen (Lungenerkrankung, Splenomegalie, Zytopenien, Enteropathien etc.)	Ig-Dosis rangiert individuell zwischen 0,2-1,2g/kg KG/Monat)	Deskriptive Studie einer großen monozentrischen Kohorte über einen langen Zeitraum (>700 Patientenjahre).	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Es sollte stets eine individuelle Dosisfindung angestrebt werden. Patienten mit Bronchiektasen benötigen höheren Dosen zum Erreichen vergleichbarer IgG-Talspiegel. Pat. mit XLA benötigten im Mittel höhere IgG-Talspiegel zum Erreichen der Infektionsfreiheit.
Busse et al., 2002	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 50 Patienten mit CVID	entfällt	IVIg mit 300-400mg/kg KG alle 3-4 Wochen	keine	Pneumonierate vor und während IVIg-Therapie.	Rückgang der Pneumonieinzidenz von 84% ohne IVIg auf 22% mit IVIg ( $p < 0,01$ ).		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Statistisch signifikanter Rückgang der Pneumonieinzidenz.
de Gracia et al., 2004	PC  Level 4	N: 24 erwachsene Patienten mit CVID	entfällt	IVIg 200-300mg/kg/3weeks	keine	Rate schwerer und milder Infektionen.	Rückgang der Rate schwerer Infektionen von $1,3 \pm 1,2$ /Jahr auf $0,2 \pm 0,5$ /Jahr ( $p < 0,01$ ); Rückgang der Rate milder Infektionen von $4,9 \pm 4,1$ auf $2,2 \pm 2,0$ /Jahr ( $p < 0,01$ )		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Statistisch signifikanter Rückgang der Infektionsrate.
Quartier et al., 2004	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 29 Patienten mit HIGM Typ 2	Entfällt	Vergleich vor und während IVIg. Keine Angaben zur Ig-Dosis. IgG-Talspiegel $> 4-5$ g/l	keine	Infektionsrate.	Rückgang der Rate schwerer und rekurrender bzw. chronischer Infektionen.	Keine Angaben zur Statistik.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Rückgang der Infektionsrate.
Levy et al., 1997	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 56 Patienten mit HIGM	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

1

2

3

4 Tabelle C: Evidenztabelle zur Kernaussage 5

5

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011) (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):</b>									

Abdou et al., 2009	PC Level 3 ( + )	N: 10 (verschiedene IgG-Subklassen-Defekte: 6; Pneumokokken-spezifischer-Antikörper-Defekt: 4, davon kombiniert: 4)	0%	IVIg mit 400mg/kg KG/Monat für je 12 Monate und 3 Monate Nachbeobachtung im Vergleich zu vorher ohne Therapie.	entfällt	IgG-Haupt- und -subklassenspiegel. Infektionsrate, Tage mit Antibiotikatherapie und Krankenhaustage. Lebensqualität.	Währung der IVIg-Therapie und in der 3-monatigen Nachbeobachtung Rückgang von Infektionsrate, Krankenhaustagen, Tagen mit Antibiotika-Therapie und Besserung der Lebensqualität. Anstieg der Subklassen IgG1 und IgG2. Kein Anstieg bei IgG3.	Keine Angaben über die Anzahl der auffälligen Ig-Messungen zur Diagnosestellung und zu den jeweiligen IgG-Subklassen-Spiegeln vor IVIg. Inhomogene Kohorte. Kein cross-over Design mit Verblindung oder Placebo. Industriegesponsort.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg könnte für Patienten mit IgG-Subklassenmangel oder spezifischen Pneumokokken-Antikörper-Mangel von klinischem Nutzen sein.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodisch unzureichend, um eine Empfehlung ableiten zu können.
Bernatowska-Matuszkiewicz et al., 1991	PC Level 3 ( - )	N: 9 Kinder mit IgG3-Subklassen- bzw. kombiniertem IgG3-IgG4-Subklassen-Mangel und rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen sowie Asthma bronchiale (n: 7).	0%	In den ersten 12 Monaten kein IVIg, dann für 12 Monate IVIg mit 400mg/kg KG/Monat.	entfällt	Rate sinopulmonaler Infektionen, Tage mit Antibiotikatherapie. Wheezing und Einsatz von Steroiden.	Rückgang der Tage mit Antibiotika-Therapie (123,2 vs 34,4 Tage; p: nicht berechnet) und der Krankenhaustage (24 vs 2,3; p: nicht berechnet).	Keine Angaben über die Anzahl der auffälligen Ig-Messungen zur Diagnosestellung und zu den jeweiligen IgG-Subklassen-Spiegeln vor IVIg. Inhomogene Patientengruppe mit hohem Anteil an Asthma bronchiale und häufigem Steroidgebrauch als mögliche Ursache des IgG-Subklassen-Mangels.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Deutliche klinische Besserung unter IVIg.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodisch unzureichend, um eine Empfehlung ableiten zu können.
<b>Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:</b>									
Olander-Nielsen et al., 2007	Multizentrische, retrospektive Fallserie Level 4	N: 132 mit IgG-Subklassen-Mangel der Klassen IgG1 (n: 36), IgG2 (n: 20), IgG3 (n: 33) oder in Kombination (n: 43)..	0%	IVIg mit 100mg/kg KG/Woche vs vor der IVIg Therapie.	entfällt	Antibiotika-pflichtige Atemwegsinfektionen.	Rückgang der Antibiotika-pflichtigen Atemwegsinfektionen um >50% bei 92/132 Patienten (p< 0,001).	Hoher Anteil an Patienten mit Asthma (n: 102), COPD (n: 32) oder Asthma/COPD-Overlap (n: 30) sowie Bronchiektasen (n: 17).  Keine Angaben über die Anzahl der auffälligen Ig-Messungen zur Diagnosestellung und zu den jeweiligen IgG-Subklassen-Spiegeln vor IVIg. Industriegesponsort.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg führt zu signifikantem Rückgang der Antibiotika-pflichtigen Atemwegsinfektionen für die IgG-Subklassen 1-3.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodisch unzureichend, um eine Empfehlung ableiten zu können.
Abrahamian et al., 2009	Retrospektive Fallserie Level 4	N: 17 Patienten mit IgG3-Subklassen-Mangel	0%	13/17 Patienten erhielten IVIg mit 300-400mg/kg KG alle 2-3 Wochen	Siehe Intervention.	Klinisches Ansprechen.	Therapieabbruch wegen fehlender Besserung bei 2 Patienten. Klinische Besserung bei 10 Patienten. Gleichbleibend bei einem Patienten.	Kleine Fallzahl. Keine Verwendung objektiver Parameter als outcome. Keine Statistik.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg sollte bei IgG3-Mangel als Standardtherapie verwendet werden.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Es kann keine klare Evidenz aus den Fallbeispielen abgeleitet werden.



Barlan et al., 1993	PC Level 4	N: 22 Patienten mit IgG3-Subklassen-Mangel und rezidivierenden Infektionen. Davon 12 Patienten mit Beschwerden trotz Antibiotika-Prophylaxe (Wirkstoff nicht TMP/SMX).		In den ersten 12 Monaten Antibiotika-Prophylaxe mit TMP/SMX. 12 Patienten erhielten wegen persistierend erhöhter Infektionsneigung einen IVIg-Therapie mit 400mg/kg KG alle 3 Wochen. Zwei Patienten erhielten 600mg/kg KG alle 2 Wochen.	Siehe Intervention.	Infektionsrate.	Rückgang der Infektionsrate unter TMP/SMX bei 10/22 Patienten: bei Sinusitis von 6,6 +/- 2,7 auf 1,3 +/- 0,8 jährlich (p< 0,01) bzw. bei Otitis media von 9,0 +/-3,2 auf 1,5 +/- 0,6 jährlich (p< 0,01).  Bei den 12 Patienten unter IVIg-Therapie Rückgang der Sinusitis-Rate von 8,2 +/-3,7 auf 1,8 +/-1,3 jährlich (p< 0,01). Rückgang der Otitis media Rate von 4,6 +/- 3,7 auf 0,3 +/- 0,5 jährlich (p< 0,01).	IVIg-Präparat enthielt kein IgG3.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Ig-Therapie kann bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen, welche auch unter Antibiotika-Prophylaxe persistieren, erwogen werden.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Grundlage eines Therapieversuchs mit Antibiotika-Prophylaxe oder Ig-Therapie sollte der gesicherte Nachweis rezidivierender bakterieller Infektionen sein.
---------------------	---------------	--	--	---	---------------------	-----------------	---	-----------------------------------	--

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12

Tabelle D: Evidenztabelle zur Kernaussage 7

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):</b>									
Speckmann et al, 2016	Prospektive Kohortenstudie, Multicenter, Beobachtungsstudie Level 3 (+)	51 Patienten	0%	Stammzelltransplantation	Nicht transplantierte Patienten	Überleben Heilung	Bisher können weder genetische Ursache noch basale T-zelluläre Parameter den Nutzen einer Stammzelltransplantation für Patienten mit kombiniertem Immundefekt individuell vorhersagen	Neben Infektionen durch Eitererreger traten in 12% der Patienten Virusinfektionen auf und 51% zeigten Immundysregulationen.	Die alleinige IgG-Substitution ist für die meisten Patienten mit kombiniertem T/B-Zell-Defekt nicht ausreichend.
<b>Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:</b>									
De la Morena et al, 2017	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, multicenter, retrospektiv	179 Patienten, 67 transplantiert, 109 nicht transplantiert	nicht zutreffend	Stammzelltransplantation versus Immunglobulingabe und antibiotische Prophylaxe	keine	Überleben nach Diagnosestellung –ohne und nach Stammzelltransplantation	Kein Unterschied im Überleben	Neben der Gabe von IgG müssen Patienten mit HIGM1 auch antibiotische Prophylaxe erhalten und Trinkwasser zur Vermeidung einer Infektion mit	Beim X-linked Hyper IgM-Syndrom durch CD40 Ligand Defekt kann eine Stammzelltransplantation, insbesondere bevor schwere Komplikationen aufgetreten sind, die Erkrankung heilen.

								Cryptosporidien abkochen	Die Stammzelltransplantation zeigt keinen Überlebensvorteil gegenüber der konservativen Therapie. Entscheidend unter konservativer Therapie ist es, die Patienten vor einer Infektion mit Cryptosporidien zu schützen.
Allewelt et al, 2015	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, single center, retrospektiv	7 Patienten mit X-linked Hyper IgM-Syndrom durch CD40 Ligand-Defekt (HIGM1), alle transplantiert	nicht zutreffend	Stammzelltransplantation	keine	Überleben Heilung	7 Patienten von Erkrankung geheilt, nicht mehr unter IgG-Substitution	Proof of concept – Studie: Stammzelltransplantation kann HIGM1 heilen.	Beim X-linked Hyper IgM-Syndrom durch CD40 Ligand Defekt kann eine Stammzelltransplantation, insbesondere bevor schwere Komplikationen aufgetreten sind, die Erkrankung heilen.
Al Saud et al, 2013	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, single center, retrospektiv	11 Patienten mit autosomal rezessiv vererbtem CD40-Defekt (HIGM3), zwei transplantiert	nicht zutreffend	Stammzelltransplantation, Immunglobulingabe, antibiotische Prophylaxe	keine	Überleben Heilung Freiheit von schweren Infektionen Freiheit von Cryptosporidieninfektion	Alle Patienten entwickelten eine Pneumonie, drei mit Pneumocystis, fünf Patienten eine sklerosierende Cholangitis. Zwei Patienten erfolgreich transplantiert, vier geht es gut mit Prophylaxe. Zwei sehr krank. Drei Patienten früh verstorben.	Neben IgG müssen Patienten mit HIGM1 auch antibiotische Prophylaxe erhalten. Trinkwasser muss zur Vermeidung einer Infektion mit Cryptosporidien abgekocht werden.	Beim autosomal rezessiv vererbten Hyper IgM-Syndrom durch CD40-Defekt kann unter IgG-Substitution der Verlauf stabil sein, aber auch durch chronische Infektionen, insbesondere Cryptosporidien, sehr ungünstig sein. Eine Stammzelltransplantation kann die Erkrankung heilen.
Miot et al, 2017	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, multi center, retrospektiv	29 Patienten mit x-linked NEMO-Defekt	nicht zutreffend	Stammzelltransplantation	keine	Überleben Heilung	Stammzelltransplantation ist nicht die Therapie der Wahl für alle Patienten mit NEMO-Defekt.	Indikation zur SZT muss sehr individuell in Abhängigkeit vom immunologischen Phänotyp gestellt werden.	Engraftment bei 24 Patienten, graft-versus-host disease bei 13 Patienten. Sieben starben nach Stammzelltransplantation. Nicht alle Manifestationen der Erkrankung, insbesondere Colitis, werden durch SZT geheilt.
Chandrasekaran et al, 2016	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, single center, retrospektiv	4 Patienten mit x-linked NEMO-Defekt	nicht zutreffend	Stammzelltransplantation	keine	Überleben Heilung	Stammzelltransplantation ist bei Patienten mit NEMO-Defekt durchführbar.	Alle vier Patienten zeigten Virusreaktionen nach SZT.	3 von 4 Patienten mit NEMO-Defekt wurden erfolgreich transplantiert. Mykobakterieninfektion Risikofaktor für komplizierten Verlauf post SZT?
Sullivan et al, 1994	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, multi center, retrospektiv	154 Patienten	nicht zutreffend	nicht zutreffend	keine	Infektionen Thrombozytopenie Autoimmunität Lymphome	Neben Infektionen und Thrombozytopenie sind Autoimmunität und Lymphome sehr häufig		Die alleinige IgG-Substitution ist für die meisten Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom nicht ausreichend, da neben Infektionsprophylaxe die Kontrolle der Immundysregulation entscheidend für die Prognose ist.
Maccari et al, 2018	Prospektive Kohortenstudie, Beobachtungsstudie	77 Patienten	nicht zutreffend	Nicht zutreffend	keine	Infektionen Chronische Lymphoproliferation Gastrointestinale Erkrankung Zytopenie	Bis zum 20. Lebensjahr erhielten die Hälfte der Patienten eine immunsuppressive Therapie		Die alleinige IgG-Substitution ist für die meisten Patienten mit APDS nicht ausreichend, da neben Infektionsprophylaxe die Kontrolle der Immundysregulation entscheidend für die Prognose ist.

Picard, Casanova, Puel, 2011	Review aller Publikationen von Patienten mit NEMO-Defekt hinsichtlich ihrer Infektions-erkrankungen	100 Patienten mit NEMO oder IκBα-Defekt	nicht zutreffend	nicht zutreffend	keine	Infektionen	Infektionen bei Patienten mit NEMO oder IκBα-Defekt: 90% Eitererreger, 40% Mykobakterien, 19% Virus- infektionen, vereinzelt Pneumocystis Pneumonie und Candida-Infektionen	Umfassende Übersichts-arbeit die den infektiologischen Phänotyp von Patienten mit NEMO-Defekt oder IκBα-Defekt detailliert beschreibt.	Die alleinige IgG-Substitution ist für viele Patienten mit NEMO oder IκBα-Defekt nicht ausreichend.
------------------------------	---	---	------------------	------------------	-------	-------------	---	--	---

1

2

3 Tabelle E: Evidenztabelle zur Kernaussage 9

4

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011) (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
----------	--	---	---------------	--------------	-----------	--------------	---------------	-----------	------------------------------

**Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 2):**

Nolte et al., 1979	RCT Level 2 (-)	N: 20 (XLA: 9; CVID: 11)	0%	14 Patienten erhielten 150mg/kg KG IVIG alle 4 Wochen vs 100mg/kg KG/Monat IMIg. Dauer: 7-28 Monate.	Siehe Intervention.	Rate akuter Infektionen.	Rate akuter Infektionen unter IVIg: 0,1/Monat vs. 0,3/Monat unter IMIg (p < 0,05 bzw. p < 0,01 nach Ausschluss eines Patienten mit T- und B-Zelldefekt).	In zusätzlicher anschließender cross-over Studie mit 7 Patienten lag die Rate akuter Infektionen unter IVIg bei 0,1/Monat unter IMIg. Einschränkungen: Cross-over Studie war nicht randomisiert oder verblindet.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg senkt bei guter Verträglichkeit die Infektionsrate effektiver als IMIg.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie
Ammann et al. 1982	RCT (Multi-Center cross-over Studie) Level 2 (+)	N: 34 (CVID: 24; XLA: 7; HIGM: 3)	8 von 42 (19%)	Cross-over mit jeweils 100mg/kg KG/Monat IMIg oder IVIg für jeweils 12 Monate (Gesamtdauer 24 Monate).	Siehe Intervention	Rate akuter und chronischer Infektionen.	IVIg nur bei „upper respiratory illness“ überlegen (p: 0,006).	Adäquates Patientenkollektiv (alle IgG <3g/l und fehlende Impfantwort). Niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l. Keine Verblindung.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg und IMIg mit vergleichbarer Effektivität.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Die niedrige monatliche Ig-Dosis mit IgG-Talspiegeln von < 3g/l ist vermutlich unzureichend. Es liegen keine Daten zur Infektionsrate ohne Therapie vor.
Garbett et al., 1989	RCT Level 2 (-)	N: 12 (with idiopathic adult-onset panhypogammaglobulin emia)	1 (8%)	Randomisiert IVIg mit 300mg/kg KG alle 4 Wochen oder IMIg 25mg/kg KG/Woche als cross-over Studie für jeweils 24 Wochen („washout“ Phase von 4 Wochen). Anschließend noch IVIg Gabe von 300mg/kg KG alle 3 Wochen bei 8 Patienten.	Siehe Intervention	Tage mit Fieber und Tage mit Antibiotikatherapie.	Rückgang der Tage mit Fieber: 30d (IMig) vs 10d (IVIg alle 4 Wochen) vs 2d (IVIg alle 3 Wochen).  Rückgang der Tage mit Antibiotikatherapie: 511d (IMig) vs 296d (IVIg alle 4 Wochen) vs 54d (IVIg alle 3 Wochen). P<0,03).	Industriegesponsort.  Keine Verblindung.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv, aber erst unter 3-wöchiger Gabe mit 300mg/kg KG auch statistisch signifikant besser in der Reduktion der Infektionen.

**Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:**

Liese et al., 1992	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 29 Patienten mit XLA	0%	Vergleich der Infektionsrate ohne Therapie und unter IMIg (<100mg/kg KG alle 3 Wochen) vs IVIg (<200mg/kg alle 3 Wochen) vs IVIg mit 350-600mg/kg KG alle 3 Wochen.	Siehe Intervention.	Infektionsrate verschiedener Organsysteme und Krankenhausstages.	Rückgang der Krankenhausstage (p: 0,005) und Rückgang von Pneumonien (höher dosiert IVIg vs IMIg p: 0,038).  Patienten unter IMIg hatten ein 1700-fach erhöhtes Risiko für bakterielle Meningitis.		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IgG-Talspiegel sollte > 5g/l gehalten werden.
--------------------	--	-------------------------	----	---	---------------------	--	--	--	---

1

2

3

4 Tabelle F: Evidenztabelle zur Kernaussage 10

5

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011)  (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:</b>									
Gardulf et al., 2004	Multizentrische PC  Level 3	N: 47 (Kinder: 15; Erwachsene: 32 bzw. CVID: 28; IgG-Subklassendefekte: 2; others: 17)	0%	Effekt der Ig-Therapieform (IVIg vs SCiG) auf die Lebensqualität	entfällt	Health-related quality of life (HRQOL) gemäß Patientenangaben auf validierten Fragebögen.	Bei Kindern unter SCiG-Therapie Steigerung des allgemeinen Gesundheitszustandes (p: 0,01), bessere Teilnahme in der Schule und Sozialleben (p: 0,02).  Bei Erwachsenen bessere Vitalität (p: 0,04), mentale Gesundheit (p: 0,05) und „social functioning“ (p: 0,01)	Nicht randomisiert.  Deutlicher Effekt in PC.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Heimtherapie mit SCiG verbessert diverse Aspekte der HRQOL.
Fasth & Nystrom, 2008	PC  Level 3	N: 12 Kinder mit primären Antikörpermangel	0%	Wechsel von Krankenhaus-basierter IVIg-Therapie (ambulant) zur Heimtherapie mit SCiG 16%ig.		HRQOL Patientenangaben auf validierten Fragebögen. und „health care utilization“	Weniger Zeit für Krankenhausaufenthalt e oder Arztbesuche (p: 0,029).  Besserung von HRQOL Aspekten.	Industriegesponsort.  Nicht randomisiert.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Heimtherapie mit SCiG verbessert diverse Aspekte der HRQOL. Seltener Arztkontakte erforderlich.
Nicolay et al., 2006	Multinational PC  Level 3	N: 44 Patienten mit PID und regelmäßiger IVIg-Therapie.	0%	Wechsel von Heim IVIg (Gruppe B) oder IVIg-Therapie im Krankenhaus (ambulant) bzw. Praxis (Gruppe A) zu SCiG-Therapie zu Hause. Mediane SCiG-Dosis 144mg/kg KG/Woche mit 20ml/h Flußrate und max. 15ml Volumen pro Injektionsstelle.	entfällt	HRQOL Patientenangaben auf validierten Fragebögen.	Nach 12 Monaten bevorzugen 81% der Gruppe A bzw. 69% der Gruppe B die SCiG-Therapie zu Hause.	Deutlicher Effekt.  Nicht randomisiert.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Heimtherapie mit SCiG verbessert diverse Aspekte der HRQOL.
Berger et al., 2010	PC  Level 3	N: 51 (Kinder: 9; Erwachsene: 42)	0%	Wechsel von IVIg im Krankenhaus (ambulant) auf SCiG-Heimtherapie	entfällt	HRQOL Patientenangaben auf validierten Fragebögen.	Besserung der HRQOL bei Kindern (p: 0,047) und Erwachsenen (p: 0,037).	Industriegesponsort.  Nicht randomisiert.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Heimtherapie mit SCiG verbessert diverse Aspekte der HRQOL.
Hoffmann et al., 2010	Multizentrische PC  Level 3	N: 82 Patienten (CVID: 44; XLA: 13; SCiD: 4; IgG-Subklassenmangel: 4; SID: 9; other: 8)	0%	Wechsel von IVIg im Krankenhaus (ambulant) auf SCiG-Heimtherapie	entfällt	HRQOL Patientenangaben auf validierten Fragebögen.	Verbesserung der HRQOL	Industriegesponsort. Nicht randomisiert.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Heimtherapie mit SCiG verbessert diverse Aspekte der HRQOL.

Scheuerle in et al., 2018	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 61 Patienten mit COVID und Z.n. Autoimmunzytopenie	0%	IVIg (n: 30) vs SCIg (n: 31). Mediane Ig-Dosis 477.5mg/kg KG/Monat.		Rate der Autoimmunthrombopenien.	Insgesamt 15 Episoden von Autoimmunthrombopenien ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearten (SCIg: 8, IVIg: 7).	Patienten mit Immunthrombopenien hatten einen statistisch signifikant niedrigeren IgG- Talspiegel (p < 0,001).	Schlussfolgerung der Autoren der Studie:  Unter SCiG und IViG- Therapie wird eine vergleichbare Anzahl an Episoden von Immunthrombopenien beobachtet. 80% der Episoden ereigneten sich bei IgG-Talspiegeln von ≤ 7g/l, nur 3 Episoden bei höheren IgG- Spiegeln (p < 0,05).
Stubbs et al., 2018	Multizentrische retrospektive Kohortenanalyse  Level 4	N: 139 Patienten mit Agammaglobulinämie	0%	IVIg oder SCiG- Therapie	Siehe Intervention.	Multivariate Analyse von klinischen und immunologischen Daten zwischen Patienten mit und ohne Bronchiektasen .	Patienten mit Bronchiektasen waren älter (p: 0,001), hatten häufiger bakterielle Pneumonien und Otitis media (p: 0,001 bzw. 0,004), zeigten schlechtere FEV-1- Werte (p: 0,001) und einen späteren Ig- Therapiebeginn.  Im direkten Vergleich zwischen IViG und SCiG hatten Patienten unter IVIg trotz statistisch signifikant höherer Ig- Talspiegel (p: 0,004) eine höhere Rate an Bronchiektasen (p: 0,02).		Schlussfolgerung der Autoren der Studie:  Drei Hauptfaktoren für die Entstehung von Bronchiektasen sind Lebensalter > 18 Jahre (RR: 14,2), Pneumonie in der Vorgeschichte (RR: 3,9) und IViG statt SCiG (RR: 3,2).  Schlussfolgerungen des Begutachters:  Es ist möglich, dass das ebenfalls signifikant höhere Lebensalter der Patienten mit Bronchiektasen mit der Therapieapplikations form korreliert.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12

Tabelle G: Evidenztabelle zur Kernaussage 12a und 12b

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011)  (Bewertung der Methodologie gemäß SIGN)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung	Zusammenfassende Beurteilung
<b>Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 2):</b>									

Roifman et al., 1987	RCT Level 2 (-)	N: 12 (CVID: 10; XLA: 2)	0%	Je 6 Patienten erhielten in der Cross-over Studie 600mg/kg KG/Monat vs. 200mg/kg KG/Monat für jeweils 6 Monate.	Siehe Intervention	Rate akuter Infektionen.	Patienten mit IgG-Talspiegeln > 5g/l zeigten eine geringere Rate an milden und schweren Infektionen. Zusätzlich Nachweis eines Anstiegs der FEV-1 und FVC unter IVIg-Therapie (p < 0,001).	Keine Statistik durchgeführt.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Es ist von einem erheblichen carry-over Effekt beim Wechsel von der höheren zur niedrigeren Dosis auszugehen, so dass 6 Monate als Beobachtungszeitraum zu kurz sind.
Nolte et al., 1979	RCT Level 2 (-)	N: 20 (XLA: 9; CVID: 11)	0%	14 Patienten erhielten 150mg/kg KG IVIg alle 4 Wochen vs 100mg/kg KG/Monat IMLg. Dauer: 7-28 Monate.	Siehe Intervention.	Rate akuter Infektionen.	Rate akuter Infektionen unter IVIg: 0,1/Monat vs. 0,3/Monat unter IMLg (p < 0,05 bzw. p < 0,01 nach Ausschluss eines Patienten mit T- und B-Zelldefekt).	In zusätzlicher anschliessender cross-over Studie mit 7 Patienten lag die Rate akuter Infektionen unter IVIg bei 0,1/Monat vs. 0,4/Monat unter IMLg. Einschränkungen: Cross-over Studie war nicht randomisiert oder verblindet.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg senkt bei guter Verträglichkeit die Infektionsrate effektiver als IMLg.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Akzeptable methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie.
Eijkhout et al., 2001	RCT (Multi-Center cross-over Studie) Level 2 (++)	N: 43 (CVID: 24 XLA: 19)	2 (5%)	IVIg mit 400mg (Kind) bzw. 300mg (Erwachsene)/kg KG alle 4 Wochen vs IVIg 800mg (Kind) bzw. 600mg (Erwachsene)/kg KG alle 4 Wochen für je 9 Monate. „Washout“ Phase von 3 Monaten.	Siehe Intervention	Infektionsrate, Hospitalisation, Tage mit Antibiotikatherapie, Tage mit Fieber	Gesamt-Infektionsrate unter höherer IVIg-Dosis niedriger (2,5 +/- 2,4/Patientenjahr bzw. 3,5 +/- 2,6/Patientenjahr). P: 0,004.	Kein Nutzen für Hospitalisation, Fehltage oder Atemwegsinfektionen.  Keine Angaben zur „regulären Ig-Dosis“ verfügbar.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Höhere IVIg-Dosis senkt Infektionsrate.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Verwendung des paired t-Tests für Fragestellung nicht geeignet.
Pruzanski et al., 1996	RCT Level 2 (+)	N: 21 Patienten mit CVID	unbekannt	IVIg mit 200mg vs 400mg vs 600mg/kg KG/Monat für je 6 Monate	Siehe Intervention.	Häufigkeit und Schweregrad von Infektionen.	Kein signifikanter Unterschied	Doppelte Verblindung.  Kurzer Beobachtungszeitraum.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Kein signifikanter Unterschied in den Infektionsraten.
Ochs et al., 1984	RCT Level 3 (-)	N: 35 Patienten (CVID: 31; XLA: 3)	unbekannt	IVIg-Therapie mit 100mg/kg KG/Monat vs 400mg/kg KG/Monat	Siehe Intervention.	IgG-Talspiegel	Anstieg des IgG-Talspiegels um ca. 250mg/dl für jede 100mg/kg KG/Monat	Keine Verblindung.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Anstieg des IgG-Talspiegels um ca. 250mg/dl für jede 100mg/kg KG/Monat.
<b>Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):</b>									
Bernatowska et al., 1987	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)	N: 12 Kinder mit primären Antikörpermangelkrankungen	1 (8%)	IVIg 500mg/kg KG/Monat vs 150mg/kg KG/Monat	Siehe Intervention	Infektionsrate	Patienten unter IVIg mit 500mg/kg KG/Monat hatten statistisch signifikant niedrigere Raten für Sinusitis, Bronchitis, Otitis media und Arthritis (p < 0,05). Weniger Krankheitstage und weniger Tage mit Antibiotikatherapie (p < 0,05).	Keine Angabe von CI.  Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit 500mg/kg KG/Monat klinisch effektiv in der Reduktion der Infektionen

Sorensen & Polmar, 1984	PC	N: 10 (CVID: 9; XLA: 1)	unbekannt	Steigerung der IVIg-Therapie von initial 100mg/kg KG/Monat auf 250mg/kg KG/Monat für 7 bis 20 Monate	Siehe Intervention.	IgG-Talspiegel. Vergleich der Infektionsrate mit IgG-Talspiegeln von >4g/l vs < 4g/l.	Kein Rückgang der Infektionsrate bei IgG-Spiegeln > 4g/l.	Kleine Fallzahl. Inhomogener Beobachtungszeitraum. 3/10 Patienten erreichten keine IgG-Talspiegel > 4g/l. Unzureichende klinische Charakterisierung der Kohorte.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: Kein Rückgang der Infektionsrate bei IgG-Spiegeln > 4g/l.  Schlussfolgerung des Begutachters: Eingeschränkte Beurteilbarkeit der Daten.
<b>Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:</b>									
Liese et al., 1992	Retrospektive Fallserie  Level 4	N: 29 Patienten mit XLA	0%	Vergleich der Infektionsrate ohne Therapie und unter IMIg (<100mg/kg KG alle 3 Wochen) vs IVIg (<200mg/kg alle 3 Wochen) vs IVIg mit 350-600mg/kg KG alle 3 Wochen.	Siehe Intervention.	Infektionsrate verschiedener Organsysteme und Krankenhausaufenthalte.	Rückgang der Krankenhausaufenthalte (p: 0,005) und Rückgang von Pneumonien (höher dosiert IVIg vs IMIg p: 0,038). Patienten unter IMIg hatten ein 1700-fach erhöhtes Risiko für bakterielle Meningitis.		Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IgG-Talspiegel sollte > 5g/l gehalten werden.
Eibl et al., 1984	PC  Level 3	N: 16 (CVID: 6; kombinierte Hypogammaglobulinämie: 3; XLA: 5; HIGM: 1; IgG1&IgG2-Subklassenmangel: 1)	1 (6%)	16 Patienten erhielten 220mg/kg KG/Monat für 14 Monate.	keine	IgG-Anstieg. Verträglichkeit und Infektionsrate per Patiententagebuch.	Individuelle Dosis variierte zwischen 54-500mg/kg KG/Monat. Tagebuch mit Infektionsangaben nur für 8 Patienten erhältlich, hier mit vergleichbarer Infektionsrate wie in der Normalpopulation.	Sehr unterschiedliche IgG-Spiegel vor Studienbeginn (IgG: 0,4 bis 6g/l). Keine standardisierte Dosis (125-470mg/kg KG). Kleine Fallzahl.	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit guter Verträglichkeit. Insbesondere vorteilhaft bei Applikation größerer Ig-Dosen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Unzureichende klinische Angaben hinsichtlich der Infektionsrate. Kein Vergleich zum Therapiefreien Intervall.
Schiff et al., 1984	PC  Level 3	N: 16 (CVID: 12; XLA: 2; HIGM: 2)	unbekannt	IVIg-Therapie mit 100mg vs 300mg/kg KG/Monat für je 6 Monate.	Siehe Intervention.	IgG-Anstieg. Verträglichkeit und Infektionsrate	Dosis-Steigerung führte zu einem Anstieg des IgG-Talspiegels von 1g/l auf 2g/l. Gute Verträglichkeit. Kein Rückgang der Infektionsrate unter der höheren IgG-Dosis.	Kleine Fallzahl. Kurzer Beobachtungszeitraum	Schlussfolgerung der Autoren der Studie: IVIg mit guter Verträglichkeit. Kein Rückgang der Infektionsrate unter höherer IgG-Dosis.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Nach heutigem Wissensstand deutlich zu niedrige IgG-Talspiegel.

1

2

3 Tabelle H: Evidenztabelle zur Kernaussage 14

4 Die Empfehlung wurde teilweise aus der aktuellen Leitlinie einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der  
5 DGHO, ÖGH, SGH, GPOH und DGTI abgeleitet:

6

Quelle	Empfehlungen & Abschnittsangaben/ Nummerierungen	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
--------	--	------------------------------	-----------------	-------------	-----------------------

Matzendorff et al., 2018	Die Therapieindikation soll nicht allein von der Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden. Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere Faktoren sind zu berücksichtigen.  Zur Erstlinientherapie sollen Kortikosteroide eingesetzt werden. Der Patient braucht einen Fahrplan, wie lange und in welcher Dosis die Steroide gegeben und bis wann sie vollständig ausgeschlichen sein sollen.	Evidenzlevel 3 (gemäß Oxford CEBM 2009); Expertenkonsens  Evidenzlevel 3 (gemäß Oxford CEBM 2009); Empfehlungsgrad A.	Neunert et al., Blood 2011;117:4190-4207  Pizzuto et al., Blood 1984;64:1179-1183.  Godeau et al. Lancet 2002;359:23-29.  McMillan. Ann Intern Med 1997;126:307-314.	Im anglo-amerikanischen Gesundheitssystem wird ab einem Schwellenwert von Thrombozytenwerten < 30/nl eine Therapie empfohlen.	Keine Angaben der Autoren
--------------------------	--	---	--	---	---------------------------

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

Tabelle 1: Übersicht der publizierten Fälle / Fallserien zu Immundefizienzen bei CVID

Referenz	Studientyp / Evidenzniveau (CEBM Oxford 2011)	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Vorherige Therapie(n)	Art der Intervention	Outcome	Bemerkungen
Leickly et al., 1987	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und AIHA)	Steroide	IVig	CR	Kleine Fallzahl.
Saulsbury et al., 1991	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG	Danazol	CR	Kleine Fallzahl.
Longhurst et al., 2002	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 4 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG, Aza, Dapson, Vincristin, CsA, Splenektomie	Anti-D Immunglobuline	CR	Kleine Fallzahl.
Wakim et al., 2004	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und AIHA)	Steroide, IVIG, Splenektomie, MTX	RTX	CR (Daten zu Retikulozyten in %, nicht zu Hb)	Kleine Fallzahl.
Carbone et al., 2005	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG, Aza, Vincristin	RTX	CR	Kleine Fallzahl.
Mahéhas et al., 2006	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVig, Vincristin	RTX	CR	Kleine Fallzahl.
Kim et al., 2007	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 8, davon N: 2 (ALPS und ITP) N: 2 (CVID und ITP) N: 2 (WAS und AIHA /ES) N: 1 (CID und AIHA) N: 1 (uAD und AIHA)	Steroide, IVIG Steroide, IVIG IVIG IVIG Steroide, IVIG	RTX	OR: 90%	Kleine Fallzahl.
Al-Ahmad et al., 2010	Retrospektive Fallstudie Level 4	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG, Splenektomie	RTX	CR	Kleine Fallzahl.
Bride et al., 2016	Prospektive Studie	N: 14, davon N: 12 (ALPS und Zytopenien)	Steroide, IVIG, MMF, RTX, Vincristin, 6-MP, Depaktone	Rapamycin	OR: 100%	Kleine Fallzahl.



	Level 4	N: 2 (CVID und Zytopenien)				
Carrabba et al., 2016	Retrospektive Fallstudie	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG	Eltrombopag	PR	Kleine Fallzahl.
	Level 4					
Deenick et al., 2018	Retrospektive Fallstudie	N: 1 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG	Rapamycin	CR	Kleine Fallzahl.
	Level 4					
Seve et al., 2008	Retrospektive Case-Control Studie	N: 18 (CVID und AIHA)	Steroide als 1 <sup>st</sup> line Therapie (OR: 83%)	Splenektomie als 2 <sup>nd</sup> line Therapie (n:6)	OR: 83%	Kleine Fallzahl.
	Level 4			Aza +Steroide (n:2)	OR: 100%	
				Aza (n:1)	CR	
				Cyclophosphamid+Steroide (n:1)	CR	
Gobert et al., 2011	Retrospektive Multicenter Studie	N: 33, davon N: 22 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG, anti-D Ig, MTX, Danazol, Splenektomie, Vincristin, Cyclophosphamid	RTX	OR: 86%	Kleine Fallzahl.
	Level 4	N: 4 CVID und AIHA)	Steroide, IVIG, Vincristin, Cyclophosphamid, Aza, Danazol, Splenektomie, Romiplostim		OR: 75%	
		N: 7 (CVID und ES)	Steroide, IVIG, Splenektomie, Vincristin		OR: 86%	
Michel et al., 2004	Retrospektive Fallstudie	N: 21 (CVID und ITP)	Steroide, IVIG	Aza (n:5) Danazol (n:3) Splenektomie (n:6)	OR: 80% OR: 33% OR: 66% for ITP; 33% for all immuncytopenias	Kleine Fallzahl.
	Level 4					

1 Anti-D Ig: Anti-D-Immunglobuline; Aza: Azathioprin; CsA: Cyclosporin A; IVig: intravenöse Immunglobuline; MMF: Mycophenolat  
2 Mofetil; MTX: Methotrexat; 6-MP: 6-Mercaptopurin; RTX: Rituximab. CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; OR:  
3 overall response rate; NR: kein Ansprechen. AIHA: Autoimmun hämolytische Anämie; ITP: Immunthrombozytopenie; ES: Evans  
4 Syndrom.

5

6

7 Tabelle J: Zulassungsstatus der Medikamente zur Behandlung der ITP. Adaptiert von Matzdorff et al.,  
8 2018

Substanz	Zulassung	Anmerkung
Anti-D Immunglobulin	nein	Das einzige bisher für die ITP zugelassene Präparat (WinRho® SDF) wurde 2009 in der EU vom Markt
Azathioprin	ja	Chronische, refraktäre ITP
Ciclosporin	nein	Fallberichte
Cyclophosphamid	ja	
Danazol	nein	Fallberichte; in Deutschland ist kein Danazol mehr zugelassen; zugelassene Präparate gibt es unter
Dapson	nein	
Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon	ja	
Eltrombopag	ja	Behandlung von Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) refraktär sind

Immunglobuline	ja	Die meisten der zugelassenen intravenösen Immunglobuline haben die ITP explizit in der Zulassungsindikation aufgeführt
Mycophenolat	nein	
Rituximab	nein	in Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien eingesetzt
Romiplostom	ja	Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) refraktär sind
Vinblastin	nein	
Vincristin	ja	ITP, nicht als Primärtherapie (nach Expertenmeinung kein Stellenwert in der ITP-Therapie mehr)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

Tabelle K: Evidenztabelle zu den Kernaussage 17b sowie 18a und 18b

Die Empfehlung wurde aus der aktuellen Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) abgeleitet:

Quelle	Empfehlungen & Abschnittsangaben/ Nummerierungen	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Polverino et al., 2017	Question 5 (pp. 10-13): Is long-term antibiotic treatment ( $\geq 3$ months) compared to no treatment beneficial for treating adult bronchiectasis patients?	<p>We suggest offering long-term antibiotic treatment for adults with bronchiectasis who have three or more exacerbations per year (conditional recommendation, moderate quality of evidence). All subsequent recommendations refer to patients with three or more exacerbations per year.</p> <p>We suggest long-term treatment with an inhaled antibiotic for adults with bronchiectasis and chronic P. aeruginosa infection (conditional recommendation, moderate quality of evidence).</p> <p>We suggest macrolides (azithromycin, erythromycin) for adults with bronchiectasis and chronic P. aeruginosa infection in whom an inhaled antibiotic is contraindicated, not tolerated or not feasible (conditional recommendation, low quality of evidence).</p> <p>We suggest macrolides (azithromycin, erythromycin) in addition to or in place of an inhaled antibiotic, for adults with bronchiectasis and chronic P. aeruginosa infection who have a high exacerbation frequency despite</p>	<p>Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., et al. (2013). <i>JAMA</i>, 309(12): 1251-9.</p> <p>Fan L.C., Lu H.W., Wei P., et al. (2015). <i>BMC Infect Dis</i>, 27;15:160.</p> <p>Wong C., Jayaram L., Karalus N., et al. (2012). <i>Lancet</i>, 380(9842): 660-7.</p> <p>Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A., et al. (2013). <i>JAMA</i>, 309(12): 1260-7.</p>	Es liegen keine randomisiert kontrollierten Studien zu Patienten mit Bronchiectasen und primären Antikörpermangelkrankungen vor.	Systematische Reviews; PICO Format

	<p>Question 9 (p. 16): Is regular physiotherapy (airway clearance and/or pulmonary rehabilitation) more beneficial than control (no physiotherapy) in adult bronchiectasis patients?</p>	<p>taking an inhaled antibiotic (conditional recommendation, low quality of evidence).</p> <p>We suggest long-term macrolides (azithromycin, erythromycin) for adults with bronchiectasis not infected with <i>P. aeruginosa</i> (conditional recommendation, moderate quality of evidence).</p> <p>We suggest long-term treatment with an oral antibiotic (choice based on antibiotic susceptibility and patient tolerance) for adults with bronchiectasis not infected with <i>P. aeruginosa</i> in whom macrolides are contraindicated, not tolerated or ineffective (conditional recommendation, low quality of evidence).</p> <p>We suggest long-term treatment with an inhaled antibiotic for adults with bronchiectasis not infected with <i>P. aeruginosa</i> in whom oral antibiotic prophylaxis is contraindicated, not tolerated or ineffective (conditional recommendation, low quality of evidence).</p> <p>Long-term antibiotic therapy should be considered only after optimisation of general aspects of bronchiectasis management (airway clearance and treating modifiable underlying causes).</p> <p>We suggest that patients with chronic productive cough or difficulty to expectorate sputum should be taught an airway clearance technique by a trained respiratory physiotherapist to perform once or twice daily (weak recommendation, low quality of evidence).</p> <p>We recommend that adult patients with bronchiectasis and impaired exercise capacity should participate in a pulmonary rehabilitation programme and take regular exercise. All interventions should be tailored to the patient's symptoms, physical capability and disease characteristics (strong recommendation, high quality of evidence).</p>	<p>Lee AL, Burge AT, Holland AE. Cochrane database Syst Rev 2015; 11: CD008351.</p> <p>Bradley J, Moran F, Greenstone M. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002166.</p>		
--	--	---	---	--	--

1  
2  
3

1  
2  
3  
4

Tabelle L: Übersicht der Publikationen zur Behandlung von GLILD bei CVID

Intervention	n	Art der pulmonalen Läsion	Outcome	Autor & Jahr
<b>Monotherapien</b>				
Steroide	17	GLILD (14)* COP (1) LIP (2)	CR: 4 (29%)/PR: 4 (29%)/NR: 6 (42%) CR: 100% CR: 1 (50%)/PR: 1 (50%)  OR: 65%	Boursiquot et al., 2013 Wislez et al., 2000 Kohler et al., 1982; Matsubara et al., 2008; Tashtoush et al., 2018 (* Aza danach MMF maintenance)
Infliximab	4	GLILD	PR: 3 (75%)/NR: 1 (25%)	Franxman et al., 2014; Boursiquot et al., 2013
MMF	3	GLILD	PR: 2 (66%)/NR: 1 (33%)	Buccioli et al., 2017 Boursiquot et al., 2013
RTX	2	GLILD	CR: 1 (50%)/PR: 1 (50%)	Boursiquot et al., 2013
Cyclophosphamid	2	GLILD	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
CsA	2	LIP (1) GLILD (1)	CR: 1 NR: 1  OR: 50%	Davies et al., 2000; Boursiquot et al., 2013
Hydroxychloroquin	1	GLILD	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
Rapamycine	1	GLILD	PR: 100%	Boursiquot et al., 2013
IVIg	2	GLILD	CR: 100%	Arish et al., 2006 Hasegawa et al., 2017
<b>Kombinationstherapien</b>				
RTX & Aza	9	GLILD	CR: 1 (11%)/PR: 7 (77%)/NR: 1 (11%)	Chase et al., 2013; Pathria et al., 2016; Moctezuma et al., 2017
RTX & MMF	1	GLILD	CR: 100%	Jolles et al., 2017

6 Azathioprin; CsA: Cyclosporin A; IVIg: intravenöse Immunglobuline; MMF: Mycophenolat Mofetil; MTX: Methotrexat; RTX:  
7 Rituximab. CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; OR: overall response rate; NR: kein Ansprechen.

8  
910 Tabelle M: Übersicht der publizierten Fälle/Fallserien zur Behandlung extrapulmonaler  
11 granulomatöser Läsion bei CVID

Intervention	n	Lokalisation	Outcome	Autor & Jahr
<b>kutan</b>				
IVIg	2	kutan	CR: 100%	Aghamohammadi et al., 2010; Pujol et al., 1999
Infliximab	4	kutan	CR: 100%	Hatab & Ballas et al., 2005; Malbran et al., 2010; Franxman et al., 2014
Eterncept	2	kutan	CR: 100%	Lin et al., 2006; Smith et al., 2001
Steroide	2	Kutan	CR: 1 (50%)/PR: 1 (50%)	Boursiquot et al., 2013
Steroide und Aza	1	Kutan	PR: 100%	Mitra et al., 2005
<b>viszeral</b>				
Steroide	54	Hepatisch (1)  Renal (2)  Hepatisch (17) Pulmonal (13) Milz/LK (12)	CR: 1 (100%)  CR: 0/PR: 2 (100%)  CR: 2 (12%)/PR: 6 (35%)/NR: 9 (53%) CR: 3 (23%)/PR: 4 (31%)/NR: 6 (46%) CR: 5 (42%)/PR: 5 (42%)/NR: 2 (16%)	Spickett et al., 1996;  Fakhouri et al., 2001; Stigant et al., 2002  Boursiquot et al., 2013

		GI-Trakt (4) Knochenmark (2) ZNS (3)  *31 Pat. mit 51 x granulomatös veränderten Organen	CR: 0/PR:0/NR :4 (100%) CR: 0/PR:1 (50%)/NR: 1 (50%) CR: 3 (100%)  <b>OR: 32/54 (59%)</b>	
Cyclophosphamid	6	Pulmonal (2) Hepatisch (5) Weitere (3)  *6 Pat. mit 10 x granulomatös veränderten Organen	CR: 4 (40%)/PR: 3 (30%)/ NR: 3 (30%)	Boursiquot et al., 2013
Infliximab	6	Hepatisch und pulmonal	CR: 1 (17%) PR: 4 (66%) NR: 1 (17%)  OR: 83%	Thatayatikom et al., 2005; Franxman et al., 2014; Boursiquot et al., 2013
Hydroxychloroquin	4	Pulmonal (1) Hepatisch (2) Weitere (4) *4 Pat. mit 7 x granulomatös veränderten Organen	CR: 1 (14%)/ PR: 1 (14%)/ NR: 5 (71%)	Boursiquot et al., 2013
RTX	3	Pulmonal (2) Hepatisch (2) Weitere (2)  *3 Pat. mit 6 x granulomatös veränderten Organen	CR: 3 (50%)/ PR 3(50%)/NR: 0	Boursiquot et al., 2013
MTX	2	Hepatisch (1) Weitere (2)  *2 Pat. mit 3 x granulomatös veränderten Organen	CR: 1 (33%)/PR: 1 (33%)/ NR: 1 (33%)	Boursiquot et al., 2013
Azathioprin	2	Hepatisch (1) Weitere (1)	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
MMF	1	Pulmonal (1)	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
CyA	1	Pulmonal (1)	NR: 100%	Boursiquot et al., 2013
Rapamycine	1	Pulmonal (1)	PR: 100%	Boursiquot et al., 2013
Steroide und AzA	1	Hepatisch und Knochenmark	NR:1	Mitra et al., 2005

1 Aza: Azathioprin; CsA: Cyclosporin A; IVIg: intravenöse Immunglobuline; MMF: Mycophenolat Mofetil; MTX: Mehtotrexat; RTX: Rituximab.  
2 CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; OR: overall response rate; NR: kein Ansprechen

3

4

5

6 Tabelle N: Studien zu unerwünschten Wirkungen der Immunglobulintherapie

7

Author & year	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
Imbach et al., 1991	PC	CVID=53; Subclass-	68	Four infusions of IVIg 200mg/kg at 2 weeks interval, observation	No occurrence of Non-A-non-B- Hepatitis	yes

		deficiency=10; others=5		period 24 following the first infusion		
Brennan et al., 1995	PC		119	Previous stable IVIg doses 300-500mg/kg/month; home-therapy initiated	19 AR in 2031 infusions: 2 moderate, 17 mild; predisposing factors: rapid-infusion rate, anti-IgA-antibodies, infections	no
Brennan et al., 2003	PC	Primary Antibody deficiencies, children and adults	459	IVIg stable 300-600mg/kg/month, at home or at hospital, max. 4ml/min, 13508 infusions over 2 years, 5 different IVIg products	Reaction rate 0,8% over 2 years, 0,1% moderate, 0,6% mild, no severe most AR with high rates, overall 111 AR, 91 mild, 20 moderate in 59 patients, no difference between products	yes
(Aghamohammadi et al., 2004 2004	RCS	XLA=25; CVID=31; Subclass-deficiency=5; AT=8; HlgM=2	71	Ongoing IVIg over 7 years, 400-500mg/kg/month,	AR 12,3%, absolute 152 AR in 35 patients; 86% of all reactions „mild“, 2 severe reactions (both IgA-Def.), significantly increased rate in patients with IgA-deficiency (16,7%) p<0,001; AR related to infusion rate and significantly decreased rate in second year (14,5% vs. 10,1%; p<0,02)	yes
Tcheurekdjian, et al., 2006	PC	CVID=33; Subclass-Deficiency = 14; SAD= 20; XLA=2; Others= 6 (dual diagnosis in certain patients)	65	Follow-up 6 month; Gamimune N in patients with previous IVIG; same dosing schedule as before; observing during infusion and 72h after;	Intrafusion AR: 17% Postinfusion AR: 41% 48/65 patients with premedication based on previous reaction	yes
Quinti et al., 2008	PC	CVID	13	13 patients with severe adverse reactions on IVIg, IVIg was withdrawn; SCIG was initiated after premedication with hydrocortisone 2-5mg/kg, 400mg/ kg/month weekly	Two severe reactions on SCIG, one tolerated an alternative preparation, the other tolerated slower rates; 11 mild reactions infusion-associated	no

1

2

3

4 Tabelle O: Tabellarische Darstellung der Zulassungsstudien

5

Authors	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome
Ochs et al., 1980	RCT	CVID=18; XLA=7; others=4	29	Reduced-alkylated IVIG-5% in 10% maltose ( <b>Gamimune</b> ) vs. 5% R/A preparation without maltose as stabilizer; 3 months 100-150mg/kgKG/month; crossover §	Safety equivalent
Pirofsky, 1987	RCT	PID	39	New IVIg pH 4,25 product ( <b>Gamimune-N</b> ) maximum rate 0,1ml(0,5mg)/kg/min vs. reduced-alkylated IVIg pH 6,8 ( <b>Gamimune</b> ) §	No significant differences in safety and efficacy

Steele et al., 1987	RCT	CVID=8; XLA=2	10	Ongoing IVIg; 6 doses/months 200mg/kgKG native or modified IVIg, crossover	Efficacy equivalent
Zuhrie et al., 1995	PC	PID	21	<b>Alphaglobin</b> versus <b>Sandoglobulin</b> or <b>Gamimune-N</b> ; 6 month Alphaglobulin in accordance to previous dose, crossover	<b>Alphaglobulin</b> equivalent
Schiff et al., 1997	RCT	CVID=17; XLA=7; HlgM =1; Nezelof-syndrom=1; Hyper-IgE=1	27	Ongoing IVIg with Sandoglobulin (n=17), Gamagard (n=49) or Gamimune (n=4); crossover between new preparation <b>Intraglobin F</b> for 6 months or previous preparation; dose according to previous dose (300-400mg/ kgKG/21-28 days)	Efficacy, tolerability and safety of <b>Intraglobin F</b> equivalent
Ballow et al., 2003	RCT	PID	40	Three doses of IGIV-C 10% ( <b>Gamunex</b> ) or IGIV-SD 10%; crossover	Efficacy, tolerability and safety equivalent
Roifman et al., 2003	RCT	CVID=90; Hypogammaglobulinaemia=55; others=2	172	Ongoing IVIg; 9 months IVIg-SD 10% ( <b>Gamimune</b> ) or new IVIg-C ( <b>Gamunex 10 %</b> ), randomized, double-blind, parallel-group	Infection rate reduced with IVIG-C (annual infection rate 0,18 vs. 0,43). Safety and tolerability equivalent
Wolf et al., 2003	PC	ITP=27; PAD=36	36	Ongoing IVIg; 300-800mg/ kgKG/21-28 days IVIG-N compared with Sandoglobulin; dose according to prestudy medication	Efficacy, tolerability and safety equivalent
Berger & Pinciario, 2004	PC	CVID=37; XLA=12; HlgM=1; other=1	51	Ongoing IVIg; 300-600mg/kgKG/21-28 days <b>Flebogamma 5%</b> for 12 months; maximum rate 0,1ml/ kgKG/min (300mg/kg/h)	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Ochs & Pinciario, 2004	PC	CVID=28; XLA=13; HlgM=2; others=2	46	Ongoing IVIg; 400-600mg/kgKG/21-28 days <b>Octagam 5%</b> for 12 months; maximum rate 3,3mg/kgKG/min	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Matamoros et al., 2005	PC, CO	CVID=12; Subclass-deficiency=5; XLA=3; HlgM=2; secondary ID =13	35	Three doses of <b>Flebogamma 10%</b> vs. <b>Flebogamma 5%</b> IVIg-preparation, cross-over; maximum infusion rate 0,04ml/kgKG/min	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Bjorkander et al., 2006	PC	CVID=18; XLA=2; others=2	22	IVIg or SCIG; three doses of a licenced product in accordance to previous dose; 9 doses of <b>KIOVIG 10%*</b> ; Maximum rate 8ml/kgKG/h	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Church et al., 2006	PC	CVID=41; XLA=5; others=15	61	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose <b>GAMMAGARD LIQUID 10%*</b> for 12 months;	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Berger, 2007	PC	CVID=35; XLA=10; others=1	46	Ongoing IVIg treatment; <b>Flebogamma 5% DIF</b> for 12 months	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Berger et al., 2007	PC	PID	42	Ongoing IVIg treatment; <b>Carimune NF liquid</b> 278-800mg/kgKG/21-28 days for 6 months; maximum rate 3,5mg/kgKG/min (Carimune NF liquid entspricht Sandoglobulin NF liquid entspricht IVIG-F10)	Efficacy and safety equivalent to previous products
Stein et al., 2009	PC	XLA=21; CVID=59	80	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products

				with previous dose <b>Privigen 10%</b> for 12 months; maximum rate 8mg/kg/min	
Ballow, 2009	PC	PID	46	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose <b>Flebogamma DIF 5%</b> for 12 months;	Equivalent efficacy and safety to other IVIg products
Berger et al., 2009	PC	XLA=8; CVID=37; AT=1	46	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose <b>Flebogamma DIF 10%</b> for 12 months; initiated rate 0,01/kgKG/min, stepwise increase with maximum rate 0,08 ml/kgKG/min (480/kgKG/h)	Efficacy and safety equivalent to other products
Kreuz et al., 2010	PC	CVID=20; congenital agammaglobulinaemia=12; HlgM=5; AT=5; others=9	51	Ongoing IVIg treatment; according to with previous dose <b>Intratect</b> for 12 months; maximum rate 2,4ml/kgKG/h	Efficacy, safety and tolerability equivalent to other products
Borte & Pac, et al., 2011	PC	Children=18 and adolescents=5; CVID=7; XLA=15; ARAG=1	23	Ongoing IVIg or SCIg; wash-in/wash-out; 40 weeks <b>Hizentra</b> dose equivalent to previous treatment regime; maximum infusion rate 35ml/h	TL in patients switching from IVIg increased, safety and tolerability
Jolles et al., 2011	PC	CVID=28; XLA=17; ARAG=1	51	Ongoing IVIg (n=27) or SCIg (n=19); 12 weeks wash-in/wash-out; 28 weeks efficacy period with <b>Hizentra</b> in equal dose to previous treatment regime	TL in patients switching from IVIg increased, safety and tolerability
Wassermann et al., 2011	PC	CVID:27; Hypogammaglobulinemia:15; XLA: 3; others:4	49	Previous IVIg; SCIg weekly with Gammagard 10%®, 130% of previous IVIg dose for 12 weeks, 137% of previous dose IVIg dose for 6 weeks; individualized dosing regime according to trough level	AUC ratio 95,2%, SC/IV equivalent, mean TL 12,02 g/l vs. 10,50 g/l; infection rate 4,1/patient/year;
Wassermann et al., 2011	PC	CVID:49; Hypogammaglobulinemia:17; XLA:6; IgG subclass deficiency: 4; SAD:4; HIGM:2; others: 5	87	IVIg every 3-4 weeks for 3 months (87 patients), fSCIg (rHuPH20 & 10% SCIg) for 14-18 months (initially weekly, later every 3-4 weeks (83 patients) at 160-300ml/h infusion rate	Bioavailability at 93,3% of IVIg; infection rate per patient/year on fSCIg 2.97 and 4.51 per patient/year on IVIg
Jolles et al., 2014	PC	CVID: 44; XLA:16; other:1 (2-16 years of age: 21; <16 years of age: 40)	61 (EU study N=40; US study n=21)	Open label extension study of SCIG20% (EU patients at 116mg/kg/Week and US patients at 193mg/kg/week). Follow-up 52 weeks (57/61), 104 weeks (41/61), 156 weeks (27/61) max. follow-up 182 weeks (4/61);	Serious bacterial infections at 0,05 (EU) and 0,06 (US) infections/subject/year; any infection at 3,3 (EU) and 3,4 (US) infections/subject/year
Borte et al., 2017	PC	Adult patients: 24; pediatric patients: 25;  CVID: 32; XLA: 9; ARAG: 2; HIGM: 2; others: 4;	49	IVIg10% every 3-4 weeks for 12-13 weeks, SCIG20% at 125mg/kg weekly for 52 weeks.  Mean infusion rate 20ml/h; mean infusion volume 16,6ml/site	Annualized rate of all infections 4,38/patient (SCIG20% with 45,7 PY); 8,92/patient (SCIG16% with 3,7 PY); 6,29/patient (IVIg10% with 8,42 PY)
Suez et al., 2016	PC	(2-16 years of age: 23; <16 years of age: 54); CVID: 26; SAD: 18; XLA: 9; SAD with IgG-subclass def.: 7; SAD with	77	IVIg10% every 3-4 weeks (67%) or SCIG16% every 1-2 weeks (33%) for 13 weeks, SCIG20% at 145% of IVIg10% weekly for 12-16 weeks. Adjusted dose for 12 +40 weeks.	Annualized rate of all infections 2,41/patient (SCIG20% with 83,7 PY); 3,86/patient (IVIg10% with 19,67 PY)



		hypogammaglobulinemia: 10; others: 7		Mean infusion rate 60ml/h; mean infusion volume 39,5ml/site	
Krivan et al., 2015 & 2017		(children: 26; adults: 36; XLA: 20; CVID: 42)	62	IVIg 10% every 3-4 weeks for 12 months at 0,2-0,8g/kg/month.	Efficacy, safety and tolerability equivalent to other products

\* identisches Produkt; in den USA und Europa unter verschiedenen Markennamen vertrieben

§ Produkte vom gleichen Hersteller verglichen

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

Tabelle P: In Deutschland verfügbare humane Immunglobulinpräparate (aus Rote Liste/Fachinfo)

Präparatname	%	Applikation	Ig-Anteil	Maximaler IgA-Anteil	Infusionsgeschwindigkeit laut Herstellerangaben
<b>Beriglobin</b> (160mg/ml) Injektionslösung	16%	s.c., i.m.	95%	1,7 mg/ml	10ml/h – 22ml/h
<b>Cuvitru</b> (200mg/ml) Infusionslösung	20%	s.c.	98%	0,28mg/ml	20ml/Injektionsstelle
<b>Flebogamma DIF 10%</b> (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	97%	0,05 mg/ml	0,6 ml/kgKG/h zu Beginn, dann 30 minütig Steigerung bis max. 4,8ml/kgKG/h
<b>Flebogamma DIF 5%</b> (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	97%	0,05 mg/ml	0,6-1,2 ml/kgKG/h, max. 6 ml/kgKG/h
<b>Gammagard S/D</b> (50mg/ml oder 100mg/ml) Lyophilisat	5% oder 10%	i.v.	90%	0,003 mg/ml	5%: 0,5 bis 4ml/kgKG/h 10%: 0,5 bis 8ml/kgKG/h
<b>GAMMANORM</b> (165mg/ml) Injektionslösung	16,5%	s.c., i.m.	95%	0,08 mg/ml	10ml/h/Pumpe, max. 20ml/h/Pumpe, max. 40ml/h
<b>Gamunex 10%</b> (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	98 %	0,084 mg/ml	0,6 – 8,4 ml/kgKG/h
<b>Hizentra</b> (200mg/ml) Injektionslösung	20%	s.c.	98%	0,05mg/ml	Initial 0,2-0,5g/kg; 1-2,5ml/kg/h 15ml/h/Pumpe, max. 25ml/h
<b>Hyqvia</b> (100mg/ml) Infusionslösung	10%	s.c.	98%	0,14 mg/ml	Hyaluronidase: max. 120ml/h Immunglobuline: max. 300ml/h

<b>Ig Vena</b> (50g/l) Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,05mg/ml	Initial 0,46 – 0,92 ml/kgKG/h; max. 1,85ml/kgKG/h
<b>Intratect</b> (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	96%	2 mg/ml	1,4 bis 1,9 ml/kgKG/h
<b>IQYMUNE</b> (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	95%	0,028 mg/ml	Max. 6ml/kg/h
<b>KIOVIG</b> 100mg/ml Infusionslösung	10%	i.v.	98%	0,14 mg/ml	0,5 bis 8ml/kgKG/h
<b>OCTAGAM 10%</b> Infusionslösung	10%	i.v.	95%	0,4 mg/ml	0,6-1,2ml/kgKG/h, bis 7,2 ml/kgKG/h
<b>OCTAGAM 5%</b> Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,2 mg/ml	1 bis 5ml/kgKG/h
<b>Pentaglobin</b> (50mg/ml)	5%	i.v.	95%	6 mg/ml	NG und Sgl: 1,7ml/kgKG/h, Kinder und Erw: max 15ml/kgKG/h
<b>Privigen</b> 100mg/ml Infusionslösung	10%	i.v.	98%	0,025 mg/ml	0,3 ml/kg KG/h. 4,8ml/kg KG/h - 7,2 ml/kgKG/h
<b>Subcuvia</b> 160g/l Injektionslösung	16%	s.c., i.m.	95%	4,8 mg/ml	10 ml/h - 20 ml/h; nicht mehr als 15 ml an einer Körperstelle

1

2

3

4

5 Tabelle Q: Tabellarische Darstellung der primären Antikörpermangelkrankungen, angelehnt an IUIS  
6 Update 2017 (Picard et al., 2018)

	Gendefekt	Erkrankung	Serummunglobuline	Klinisches Bild	Referenz
Fehlende B Zellen (< 2%)	<i>XL-BTK (XLA)</i> <i>AR-IGHM</i> <i>AR-IGLL</i> <i>AR-CD79A</i> <i>AR-BLNK</i> <i>AD-LRRC8</i> <i>AR-CD79B</i>  <i>AR-PIK3R1</i> <i>AD-TCF3</i>		Agammaglobulinämie	Schwere bakterielle Infektionen	Winkelstein et al., 2006  Minegishi et al., 1998  Minegishi et al., 1999  Minegishi et al., 1999 Sawada et al., 2003 Dobbs et al., 2007 & Ferrari et al., 2007  Conley et al., 2012  Boisson et al., 2013
B-Zellen > 2%					

	<i>Unbekannt</i>	Common variable Immunodeficiency (CVID) ohne spezifischen Gendefekt	IgG und IgA vermindert (mit oder ohne vermindertes IgM)	Variabel: rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation, Autoimmunität (insbesondere Autoimmunzytopenien), granulomatöse Erkrankungen	
	<i>XL-ATP6AP1</i>	ATP6AP1-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Leukopenie, Hepathopathie, Kupfer und Coeruloplasmin erniedrigt	Jansen et al., 2016
	<i>AR-CD19</i>	CD19-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Van Zelm et al., 2016
	<i>AR-CD20</i>	CD20-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Kuijpers et al., 2010
	<i>AR-CD21</i>	CD21-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Thiel et al., 2012
	<i>AR-CD27</i>	CD27-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	EBV-assoziierte Lymphoproliferation	van Montfrans et al., 2012
	<i>AR-CD81</i>	CD81-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Autoimmunzytopenie, Glomerulonephritis	van Zelm et al., 2010
	<i>AD-CTLA4</i>	CTLA4-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	Rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation, Autoimmunzytopenie	Kuehn et al., 2014 Schubert et al., 2014
	<i>AR-MOGS</i>	Mannosyl-oligosaccharde glucosidase Defizienz	Schwerer Antikörpermangel	Schwere neurologische Symptome	Sadat et al., 2014
	<i>AR-ICOS</i>	ICOS-Defekt	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation, Psoriasis	Grimbacher et al., 2003
	<i>AD-IKZF1</i>	IKAROS-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Goldmann et al., 2012 Kuehn et al., 2016
	<i>AR-IL21</i>		Hypogammaglobulinämie	Inflammatory bowel disease Cryptosporidiosis	Salzer et al., 2014
	<i>AD-IRF2BP2</i>		Hypogammaglobulinämie, fehlendes IgA	rekurrende Infektionen, Autoimmunität	Keller et al., 2016
	<i>AR-LRBA</i>		Hypogammaglobulinämie	Rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation Autoimmunzytopenie Enteropathie	Lopez-Herrera et al., 2012

	<i>AD-PIK3CD</i> <i>AD-PIK3R1</i>	Activated PI3-kinase Delta Syndrom (APDS I und II)	Hypogammaglobulinämie	Bakterielle Infektionen, EBV-Infektionen, Bronchiektasen, Lymphoproliferation	Lucas et al., 2014a; Lucas et al., 2014; Angulo et al. 2014; Deau et al., 2014
	<i>PLCG2</i>	PLAID (PLCG2 associated antibody deficiency)	Hypogammaglobulinämie	Kälteurtikaria, Autoimmunität, Allergien, rekurrende Infektionen	Ombrello et al., 2012
	<i>AR-PRKCD</i>		IgG vermindert, (IgA und IgM erhöht)	Lupus-ähnliche Autoimmunität, Lymphoproliferation, rekurrende Infektionen	Salzer et al., 2013
	<i>AD-PTEN</i>	PTEN-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	Lymphoproliferation, Autoimmunität	Tsujita et al., 2016
	<i>AR-RAC2</i>		Hypogammaglobulinämie	Polyendokrinopathie, Koagulopathie, post-Streptokokken Glomerulonephritis	Alkhairy et al., 2015
	<i>AD-TNFRSF12</i>	TWEAK-Defizienz	IgA und IgM vermindert, fehlende Pneumokokken-Ak	rekurrende Infektionen, Warzenbefall, Thrombopenie, Neutropenie	Wang et al., 2013
	<i>TNFRSF13C</i>	BAFF Rezeptor Defizienz	Hypogammaglobulinämie	Variabel	Warnatz et al., 2009
	<i>TTC37</i>	TTC37-Defizienz	Unzureichende Pneumokokken-Ak Impfantwort	rekurrende Infektionen, Haarauffälligkeiten, Trichorrhexis nodosa	Rider et al., 2015
	<i>AR-TRNT1</i>	TRNT1-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	Kongenitale sideroblastische Anämie, Taubheit, Entwicklungsverzögerung	Chakraborty et al., 2014
	<i>AD-NFKB1</i>	NFKB1-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen Lymphoproliferation	Fliegau et al., 2015
	<i>AD-NFKB2</i>	NFKB2-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Alopezie, Endokrinopathien, Lymphoproliferation	Chen et al., 2015
Schwere Reduktion von Serum IgG und IgA mit normalem oder erhöhtem IgM und normaler B-Zell-Anzahl (Hyper IgM Syndrome)					
	<i>AR-AICDA</i> (Fallbeispi	HIGM II	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Lymphadenopathien	Revy et al., 2000

	<i>ele von AD-AICDA)</i>				
	<i>UNG</i>	UNG Defizienz	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Lymphadenopathien	Imai et al., 2003
	<i>XL-CD40L</i>	HIGM I	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Cryptosporidien	Korthauer et al., 1993
	<i>AR- CD40</i>	HIGM III	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Cryptosporidien	Ferrari et al., 2001
	<i>AR-INO80</i>		IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Schwere bakterielle Infektionen	Kracker et al., 2015
	<i>AR-MSH6</i>		IgG und IgA normal oder leicht vermindert, IgM normal oder leicht erhöht	Positive (Familien)anamnese für maligne Erkrankungen	Gardès et al., 2012
	<i>IKBKG</i>	NEMO Defekt	IgG und IgA normal oder leicht vermindert, IgM normal oder leicht erhöht	Rekurrierende Infektionen, anhidrotische ektodermale Dysplasie	Jain et al., 2001
Isotypen-, Leichtketten- oder funktionelle Defekte mit normaler B-Zell-Anzahl					
	<i>unbekannt</i>	Selektive IgA Defizienz	Sehr niedriges bis fehlendes IgA, alle anderen Isotypen und IgG-Subklassen normal	Meist asymptomatisch, rekurrende Infektionen, leicht erhöhte Rate für Autoimmunität	
	<i>unbekannt</i>	Transiente Hypogammaglobulinämie des Kindesalters	IgG und IgA vermindert, normale Impfantworten	Meist asymptomatisch	
	<i>unbekannt</i>	IgG-Subklassenmangel mit IgA-Defizienz	IgA- und IgG-Subklassen vermindert	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	<i>unbekannt</i>	Isolierter IgG-Subklassenmangel	Ein oder mehrere IgG-Subklassen vermindert, vereinzelt fehlende Impfantwort	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	<i>unbekannt</i>	Spezifischer Antikörpermangel mit normalen Immunglobulinwerten und B-Zell-Anzahl	Verminderte Produktion von spezifischen Antikörpern	Erhöhte Infektionsanfälligkeit, oft gegen Pneumokokken	
	<i>Mutation or chromosomal deletion at 14q32</i>	Mutationen oder Deletionen der Immunglobulin Schwereketten	IgG-Subklassen, IgA nicht meßbar, oft fehlendes IgE	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	<i>IGKC</i>	Kappa-Leichtkettenmangel	Fehlende kappa Leichtketten	Asymptomatisch	
	<i>unbekannt</i>	Selektive IgM Defizienz	Vermindertes IgM	Oft asymptomatisch, rekurrende Infektionen	

Erhöhte Anzahl naiver B-Zellen	AD-CARD11 (gain of function)	BENTA Syndrom (B-cell expansion with NF-kB and T-cell anergy disease)	variabel	Lymphozytose, Splenomegalie, Lymphadenopathie, unzureichende Impfantwort	Snow et al., 2012
--------------------------------	------------------------------	---	----------	--	-------------------

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

Tabelle R: Angabe der Interessenkonflikte der Teilnehmer der Konsensuskonferenz

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Tim Niehues	Nein	Nein	Nein	Nein	Kid Safe	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGfI  Mitglied Fachgesellschaft: DGKJ, API, GKJR, PAAD, DGRh, GPOH, DGPI, DGfI, Transparency Int	Keine
Rainer Müller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde, Kopf- und -Halschirurgie e. V.  Mitglied Fachgesellschaft: Deut. Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie	Keine
Oliver Meyer	Nein	Fa. Amgen, Fa. Novartis	Pfizer, Novartis, DRK Blutspendedienst, Amgen, ÄK Berlin	Novartis/Thieme	Novartis	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGTI  Mitglied Fachgesellschaft:	Tätigkeit im advisory board für Fa. Amgen, Fa. Novartis mit thematischen Bezug zu den Kernaussagen 14a und 14b

Name	Berater- bzw. Gutacht- er- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> ,  Einstufung bzgl. der Relevanz,  Konsequenz
							Berufsverband Deut. Transfusionsmediziner, DGHO	
Fabian Hauck	Nein	Fa. Shire, Fa. Novartis	CSL Behring, Octapharma, Biotest	Sigma Tau	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: GPOH  Mitglied Fachgesellschaft: DGKJ, API, ESID, CIS, DSAI	Keine
Leif Hanitsch	Nein	Fa. Shire	CSL Behring, Shire, DGIM, DSAI, Berlin Chemie, Steinbeis Hochschule	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: API  Mitglied Fachgesellschaft: API, DGP, DGfI, ESID	Vortragstätig- keit für die Fa. Shire mit thematische m Bezug zur Kernaussage 19. Enthaltung zu Kernaussage 19.
Pirmin Habermehl	Ethikko mmission n der LÄK Rheinla nd-Pfalz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: BVJK  Mitglied Fachgesellschaft: DGPI, DGKJ	Keine
Maria Faßhauer	Nein	Fa. Shire	Shire, CSL Behring	Nein	Nein	SIGNS- Studie (Beobachtun- gsstudie)	Mandatsträger Fachgesellschaft: GKJR  Mitglied Fachgesellschaft: ESID, API, Vorsitz PID- Schulungen	Vorsitzende des Vereins PID- Schulungen, daher Enthaltung zu Kernaussage 20.
Susanne Blödt	Nein	Nein	CIEE-Non-profil organization	Nein	Nein	Nein	Moderatorin der AWMF	entfällt
Johannes Liese	Fa. Pfizer	Fa. GSK, Fa. Pfizer	Sanofi Pasteur, Pfizer, BVKJ, Novartis, CSL Behring, RKI, DGPI, DSAI, Nestlé, RG GmbH, Orion Pharma, Paed Netz Würzburg, Regierung Unterfranken, Dt. Akademie für Entwicklungsför- derung des Kindes	GSK, Alexion	Alexion Pharma, GSK, Pfizer	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGPI  Mitglied Fachgesellschaft: DGKJ	Keine
Gerd Klock	Nein	Keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DSAI	Kein Stimmrecht  (zwar kein thematischen Bezug, aber Projektleiter F&E CytoPharma GmbH)
Ulrike Burkhard- Meier	HL Casewo rk	Fa. Janssen	Fa. Vifor Pharma, Fa. Amgen	Nein	CARAT, CRISP, GAM-33, GAN- 04, KORALLE, MYRIAM,	Diverse Pharmaaktie n	Mandatsträger Fachgesellschaft: BNHO	Keine

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-oder Coautorens- chaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> ,  Einstufung bzgl. der Relevanz,  Konsequenz
					NADIR, PANORAMA			
Ulrich Baumann	Primus Consulting; Adivo Associates	Fa. Shire, Fa. Biotest, Fa. CSL Behring	Fa. Octapharma GmbH, Fa. CSL Behring, DSAI, Fa. Shire	Nein	Nein	SIGNS- Studie (Beobachtungsstudie)	Mandatsträger Fachgesellschaft: GPP  Mitglied Fachgesellschaft: API	Keine
Jana Pachlopnik- Schmid	Fa. Novartis (Pharmakokinetik- Studie, kein Bezug zur LL)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: SGP  Mitglied Fachgesellschaft: API	Keine
Kirsten Wittke	Nein	Fa. CSL Behring	Fa. Shire, DSAI	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGIM  Mitglied Fachgesellschaft: DGHO	Keine
Claudia Wehr	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGHO  Mitglied Fachgesellschaft: DGfI	Keine
Klaus Warnatz	Nein	Fa. Biotest, Fa. CSL Behring, Fa. LFB, Fa. Grifols, Fa. Octapharma	Fa. Biotest, Fa. LFB, Fa. Shire, Fa. CSL Behring, Fa. Pfizer, Fa. Roche, Fa. Octapharma	Fa. LFB	Research grants von Fa- BMS, Fa. CSL Behring, Fa. Biotest	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGRh  Mitglied Fachgesellschaft: DGfI, ESID, DSAI, IPOPI	Keine
Horst von Bernuth	Bayer Healthcare	Fa. Shire	Fa. CSL Behring, DSAI, DGKJ, WATL, PID Schulung	Nein	Fa. Octapharma (Beobachtungsstudie)	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGKJ  Mitglied Fachgesellschaft: API, DGfI, DGPI, GPP	Keine
Kaan Boztug	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft ÖGKJ  Mitglied Fachgesellschaft: API, ESID	Keine
Dorothea Pfeiffer- Kascha	Nein	Nein	R. Cegla, Fa. G. Pohl-Boskamp, Fa. Berlin Chemie	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger Fachgesellschaft: Deut. Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Keine
Tobias Welte	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGP  Keine weiteren Angaben	Nicht stimmber e cht
Winfried Kern	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Mandatsträger Fachgesellschaft: DGI  Keine weiteren Angaben	Nicht stimmber e cht

1

2



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

### Literaturangaben:

- Abdou N. I., Greenwell C. A., Mehta R., et al. (2009). Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 149(3):267-274.
- Abrahamian F., Agrawal S., Gupta S. (2010). Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol*.159(3):344-50.
- Abrahamsen T. G., Sandersen H., Bustnes A. (1996). Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*, 98:1127-1131.
- Adam E. & Church J.A. (2015). Antibody levels to Bordetella pertussis and Neisseria meningitidis in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 35(2):213-7.
- Aghamohammadi A., Farhoudi A., Nikzad M., et al. (2004). Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92(1):60-64.
- Aghamohammadi A., Moin M., Farhoudi A., et al. (2004a). Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 40(2):113-118.
- Aghamohammadi A., Mohammadi J., Parvaneh N., et al. (2008). Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*, 147:87-92.
- Aghamohammadi, A., Abolhassani H., Rezaei N., et al. (2010). Cutaneous Granulomas in Common Variable Immunodeficiency: Case Report and Review of Literature. *Acta Dermatovenerol Croat*, 18(2):107-113.
- Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J., et al. (2014). Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 59(10):1462-70.
- Al-Ahmad M., Al-Rasheed M., Al-Muhani A. (2010). Successful use of rituximab in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20(3):259-62.
- Alkhairy O.K., Rezaei N., Graham R.R., et al., (2015). RAC2 loss-of-function mutation in 2 siblings with characteristics of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 135(5):1380-4.
- Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., et al. (2013). Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*, 309(12):1251-9.
- Ambrosino D.M., Siber G.R., Chilmoneczyk B.A., et al. (1987). An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med*. 316(13):790-3.
- Ammann A. J., Ashman R. F., Buckley R. H., et al. (1982). Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol*, 22(1):60-67.
- Angulo I., Vadas O., Garçon F., et al. (2013). Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 342(6160):866-71.
- Ardeniz O.,Cunningham-Rundles C. (2009). Granulomatous Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Clin Immunol*, 133(2):198-207.

- 1 Arish N., Eldor R., Fellig Y., et al. (2006). Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable  
2 immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax*. 61:1096–7.  
3
- 4 Ataeinia B., Montazeri A., Tavakol M., et al. (2017). A. Measurement of Health-Related Quality of Life in Primary  
5 Antibody-Deficient Patients. *Immunol Invest*. 46(4):329-340.  
6
- 7 Azizi G., Abolhassani H., Yazdani R., et al. (2017). New therapeutic approach by sirolimus for enteropathy  
8 treatment in patients with LRBA deficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 49(5):235-239.  
9
- 10 Ballow, M. (2002). Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)*,  
11 42(3):449-458.  
12
- 13 Ballow M., Berger M., Bonilla F. A., et al. (2003). Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous  
14 immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex, 10%). *Vox Sang*, 84(3):202-210.  
15
- 16 Ballow M. (2009). Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous  
17 immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, 157 Suppl 1:22-25.  
18
- 19 Ballow M, Conaway MR, Sriaroon P., et al. (2017). Construction and validation of a novel disease-specific quality-  
20 of-life instrument for patients with primary antibody deficiency disease (PADQOL-16). *Allergy Clin Immunol*,  
21 139(6):2007-2010.  
22
- 23 Ballow M, Pinciario PJ, Craig T., et al. (2016). Flebogamma® 5 % DIF Intravenous Immunoglobulin for  
24 Replacement Therapy in Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*, 36(6):583-9.  
25
- 26 Barcellini W. (2015). Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol*. 8(5):  
27 681-91.  
28
- 29 Barlan I., Geha R., Schneider L.C. (1993). Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels.  
30 *J Allergy Clin Immunol*. 92: 353-5.  
31
- 32 Barlogis V., Mahlaoui N., Auquier P., et al. (2018). Burden of Poor Health Conditions and Quality of Life in 656  
33 Children with Primary Immunodeficiency. *J Pediatr*. 194:211-217.  
34
- 35 Bates C.A., Ellison M.C., Lynch D.A., et al. (2004). Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in  
36 common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 114:415-21.  
37
- 38 Berger M. (2004a). Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*,  
39 112(1):1-7.  
40
- 41 Berger M., Pinciario P. J. (2004). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin  
42 intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 24(4):389-  
43 396.  
44
- 45 Berger M. (2007). A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy  
46 and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of  
47 Flebogamma. *J Clin Immunol*, 27(6):628-633.  
48
- 49 Berger M., Cunningham-Rundles C., Bonilla F. A., et al. (2007). Carimune NF Liquid is a safe and effective  
50 immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. [Clinical Trial  
51 Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Immunol*,  
52 27(5):503-509.  
53
- 54 Berger M., Murphy E., Riley P., et al. (2010). Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates  
55 in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin  
56 G. *South Med J*, 103(9):856-863.  
57

- 1 Berger M., Pinciaro P. J., Althaus A., et al. (2010). Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of  
2 Flebogamma(R) 10% DIF, a High-Purity Human Intravenous Immunoglobulin, in Primary Immunodeficiency. *J Clin*  
3 *Immunol*, 30(2):321-9.  
4
- 5 Berger M., Rojavin M., Kiessling P., et al. (2011). Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their  
6 use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. [Clinical Trial]. *Clin Immunol*,  
7 139(2):133-141.  
8
- 9 Bernatowska E., Madalinski K., Janowicz W., et al. (1987). Results of a prospective controlled two-dose crossover  
10 study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol*  
11 *Immunopathol*, 43(2):153-162.  
12
- 13 Bernatowska-Matuszkiewicz E., Pac M., Skopcynska H., et al. (1991). Clinical efficacy of intravenous  
14 immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp*  
15 *Immunol*, 85(2):193-197.  
16
- 17 Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E; DEFI study group. (2016).  
18 Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency.  
19 *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4(6):1147-1157.  
20
- 21 Bienvenu B., Cozon G., Hoarau C., et al. (2016). [Does the route of immunoglobulin replacement therapy impact](#)  
22 [quality of life and satisfaction in patients with primary immunodeficiency? Insights from the French cohort](#)  
23 ["Visages"](#). *Orphanet J Rare Dis*. 22;11(1):83.  
24
- 25 Bienvenu B., Cozon G., Mataix Y., et al. (2018). Rapid Push vs Pump-Infused Subcutaneous Immunoglobulin  
26 Treatment: a Randomized Crossover Study of Quality of Life in Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin*  
27 *Immunol*. 38(4):503-512.  
28
- 29 Bjorkander J., Hammarstrom L., Smith C. I., et al. (1987). Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody  
30 deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 7(1):8-15.  
31
- 32 Bjorkander J., Nikoskelainen J., Leibl H., et al. (2006). Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy  
33 and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox*  
34 *Sang*, 90(4):286-293.  
35
- 36 Bogaert D.J., Dullaers M., Lambrecht B.N., et al. (2016). Genes associated with common variable  
37 immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*, 53(9):575-90.  
38
- 39 Boisson B., Wang Y.-D., Bosompem A., et al. (2013). A recurrent dominant negative E47 mutation causes  
40 agammaglobulinemia and BCR- B cells. *J. Clin. Invest*. 123:4781-4785.  
41
- 42 Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., et al. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary  
43 immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 136(5):1186-205.  
44
- 45 Borte M., Pac M., Serban M., et al. (2011a). Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin  
46 preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin*  
47 *Immunol*, 31(5):752-761.  
48
- 49 Borte M., Quinti I., Soresina A., et al. (2011b). Efficacy and Safety of Subcutaneous Vivaglobin® Replacement  
50 Therapy in Previously Untreated Patients with Primary Immunodeficiency: A Prospective, Multicenter Study. *J*  
51 *Clin Immunol*, 31(6):952-61.  
52

- 1 Borte M, Kriván G, Derfalvi B, et al. (2017). Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human  
2 immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies.  
3 *Clin Exp Immunol*, 187(1):146-159.  
4
- 5 Boursiquot J.N., Lucas M., Patel S., et al. (2013). Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical  
6 characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol*, 33:84-95.  
7
- 8 Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., et al. (2013). Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common  
9 than generally thought. *J Clin Immunol*, 33(1):1-7.  
10
- 11 Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C. et al. (2018). The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary  
12 Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 38(1):129-143.  
13
- 14 Brennan V. M., Cochrane S., Fletcher C., et al. (1995). Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing  
15 intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol*, 15(2):116-119.  
16
- 17 Brennan V. M., Salome-Bentley N. J., & Chapel H. M. (2003). Prospective audit of adverse reactions occurring in  
18 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 133(2):247-  
19 251.  
20
- 21 Bride K.L., Vincent T., Smith-Whitley K., et al. (2016). Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune  
22 cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):17-28.  
23
- 24 Bruton O.C. (1952). Agammaglobulinemia. *Pediatrics*.9(6):722-8.
- 25 Bryan B.A., Battersby A., Shillitoe B.M., et al., (2016). Respiratory Health and Related Quality of Life in Patients  
26 with Congenital Agammaglobulinemia in the Northern Region of the UK. *J Clin Immunol*. 36(5):472-9.  
27
- 28 Bucciol G., Petrone A., Putti M.C. (2017). Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children  
29 with immunodeficiency. *Pediatric Pulmology*, 52:E73-76.  
30
- 31 Bundesärztekammer (2008). Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.  
32
- 33 Bundesgesundheitsbl (2018) 61: 1034. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2761-8>.  
34
- 35 Burks A. W., Sampson H. A., & Buckley R. H. (1986). Anaphylactic reactions after gamma globulin administration  
36 in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med*, 314(9):560-564.  
37
- 38 Busse P. J., Razvi S., & Cunningham-Rundles C. (2002). Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention  
39 of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 109(6):1001-1004.  
40 Campbell M., Clarke A., Symes A., et al. (2018). Investigating the Effectiveness, Acceptability and Impact on  
41 Healthcare Usage of Providing a Cognitive-Behavioural Based Psychological Therapy Service for Patients with  
42 Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*.38(2):214-220.  
43
- 44 Canadian Blood Services. Important information regarding IVIG associated hemolysis. 2009 [cited 2009 July 7].  
45 Available from: [http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW\\_V502\\_MainEngine.nsf/resources/](http://www.bloodservices.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/)  
46
- 47 Carbone J., Escudero A., Mayayo M., et al. (2005). Partial response to anti-CD20 monoclonal antibody treatment  
48 of severe immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann N Y*  
49 *Acad Sci*. 1051:666-71.  
50
- 51 Carne E, Ponsford M, El-Shanawany T, Jolles S. (2017) Skin Necrosis Following Subcutaneous Immunoglobulin  
52 (SCIg). *J Clin Immunol*. 37(1):27-28.  
53
- 54 Carrabba M., Barcellini W., Fabio G. (2016). Use of Thrombopoietin-Receptor Agonist in CVID-Associated Immune  
55 Thrombocytopenia. *J Clin Immunol*. 36(5):434-6.  
56

- 1 Cavaliere F.M., Milito C., Martini H., et al. (2013). Quantification of IgM and IgA anti-pneumococcal capsular  
2 polysaccharides by a new ELISA assay: a valuable diagnostic and prognostic tool for common variable  
3 immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 33(4):838-46.  
4
- 5 Chapel H. M., Christie J. M., Peach V., et al. (2001). Five-year follow-up of patients with primary antibody  
6 deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol*, 99(3):320-324.  
7
- 8 Chapel H. M., Spickett G. P., Ericson D., et al. (2000). The comparison of the efficacy and safety of intravenous  
9 versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 20(2):94-100.  
10
- 11 Chapel H., Lucas M., Lee M., et al. (2008). Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct  
12 clinical phenotypes. *Blood*, 112:277-86.  
13
- 14 Chakraborty P.K., Schmitz-Abe K., Kennedy E.K., et al. (2014). Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic  
15 anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood*. 124(18):2867-71.
- 16 Chase N.M., Verbsky J.W., Hintermeyer M.K., et al. (2013). Use of Combination Chemotherapy for Treatment of  
17 Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Patients with Common Variable  
18 Immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol*, 33(1):30-39.
- 19 Chen K., Coonrod E.M., Kumánovics A., et al. (2015). Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical  
20 NF- $\kappa$ B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 93(5):812-24.
- 21 Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A. et al. (2017). Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features  
22 of 17 Patients and a Review of the Literature. *J Clin Immunol*, 37(6):559-574.  
23
- 24 Church J. A., Leib H., Stein M. R., et al. (2006). Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous  
25 immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 26(4):388-395.  
26
- 27 Coulter T.J., Chandra A., Bacon B.M., et al., (2017). Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide  
28 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 139(2):597-606.  
29
- 30 Conley, M. E., Dobbs, A. K., Quintana, A. M., et al., (2012). Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a  
31 patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. *J. Exp. Med*. 209: 463-470.  
32
- 33 Cunningham-Rundles C., Smithwick E. M., Siegal F. P., et al. (1983). Use of intravenous pH 4.0 treated gamma  
34 globulin in humoral immunodeficiency disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 19(3):201-203.  
35
- 36 Cunningham-Rundles C., Siegal F. P., Smithwick E. M., et al. (1984). Efficacy of intravenous immunoglobulin in  
37 primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med*, 101(4):435-439.  
38
- 39 Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, et al. (1987). Incidence of cancer in 98 patients with  
40 common varied immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 7:294-9.
- 41
- 42 Cunningham-Rundles C., Zhou Z., Mankarious S., et al. (1993). Long-term use of IgA-depleted intravenous  
43 immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 13(4):272-278.  
44
- 45 Cunningham-Rundles C., Bodian C. (1999). Common variable immunodeficiency: clinical and immunological  
46 features of 248 patients. *Clin Immunol*, 92(1):34-48.
- 47
- 48 Davies C.W.H., Juniper M.C., Gray W., et al. (2000). Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common  
49 variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax*, 55:88-90.  
50
- 51 de Gracia J., Vendrell M., Alvarez A., et al. (2004). Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients  
52 with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*, 4(6):745-753.

- 1 De Albuquerque Campos R., Sato M.N., da Silva Duarte A.J. (2000). IgG anti-IgA subclasses in common variable  
2 immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin*  
3 *Immunol.* 20(1):77-82.
- 4 Deau M.C., Heurtier L., Frange P., et al. (2014). A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1  
5 gene. *J Clin Invest*, 124(9):3923–8.
- 6 Deenick E.K., Morey A., Danata M., et al. (2018). Reversible Suppression of Lymphoproliferation and  
7 Thrombocytopenia with Rapamycin in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.*  
8 38(2):159-162.
- 9 de la Morena M.T., Leonard D., Torgerson T.R. et al., Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-  
10 IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 139(4):1282-  
11 1292.
- 12  
13 Desai S. H., Chouksey A., Poll J., et al. (2009). A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or  
14 subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*, 124(4):854-856.
- 15  
16 Desborough M.J., Miller J., Thorpe S.J., Murphy M.F., Misbah S.A. (2014). Intravenous immunoglobulin-induced  
17 haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med*, 24(4):219-26.
- 18  
19 Dhalla F., da Silva S.P., Lucas M. et al. (2011). Review of gastric cancer risk factors in patients with common  
20 variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol.*  
21 2011 Jul;165(1):1-7.
- 22  
23 Driessen G.J., Dalm V.A., van Hagen P.M. (2013). Common variable immunodeficiency and idiopathic primary  
24 hypogammaglobulinemia: two different conditions within the same disease spectrum. *Haematologica*,  
25 98(10):1617-23.
- 26  
27 Driessen G.J., Ijspeert H., Weemaes C.M., et al. (2013a). Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia  
28 is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol.*  
29 131(5):1367-75.e9.
- 30 Dobbs A. K., Yang T., Farmer D., et al. (2007). Cutting edge: a hypomorphic mutation in Ig-beta (CD79b) in a  
31 patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. *J. Immunol.* 179: 2055-2059.
- 32  
33 Doffinger R., Smahi A., Bessia C., et al (2001). X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is  
34 caused by impaired NF-kappa-B signaling. *Nature Genet.* 27: 277-285.
- 35  
36 Duse M., Iacobini M., Leonardi L., et al. (2010). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous  
37 immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 23(1):349-353.
- 38  
39 Ebeling F., Baer M., Hormila P., et al. (1995). Tolerability and kinetics of a solvent-detergent-treated intravenous  
40 immunoglobulin preparation in hypogammaglobulinaemia patients. *Vox Sang*, 69(2):91-94.
- 41  
42 Eibl M. M., Cairns L., Rosen F. S. (1984). Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG  
43 preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol*, 31(1):151-160.
- 44  
45 Eijkhout H. W., van den Broek P. J., & van der Meer J. W. (2003). Substitution therapy in immunodeficient patients  
46 with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*, 61(6):213-  
47 217.
- 48  
49 Eijkhout H. W., van Der Meer J. W., Kallenberg C. G., et al. (2001). The effect of two different dosages of  
50 intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary  
51 hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*, 135(3): 165-  
52 174.
- 53  
54 El-Helou et al., (2018). The German PID-NET registry. Posterpräsentation ESID Kongress 2018 in Lissabon.

- 1  
2 Elkaim E., Neven B., Bruneau J., et al. (2016). Clinical and immunologic phenotype associated with activated  
3 phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*.138(1):210-218.e9.  
4  
5 El-Shanawany T.M., Williams P.E., Jolles S. (2007). Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in  
6 a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol*. 2007  
7 Jun;60(6):715-6.  
8  
9 Espanol T., Catala M., Hernandez M., et al. (1996). Development of a common variable immunodeficiency in IgA-  
10 deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol*, 80:333-335.  
11  
12 Espanol T., Prevot J., Drabwell J., et al. (2014). Improving current immunoglobulin therapy for patients with  
13 primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence*, 2;8:621-9.  
14  
15 Etscheid M., Breitner-Ruddock S., Gross S., et al. (2012). Identification of kallikrein and FXIa as impurities in  
16 therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang*.  
17 102(1):40-6.  
18  
19 European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. Human normal immunoglobulin for  
20 intravenous administration. 6th ed. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care,  
21 Strasbourg, France (2008). Ph. Eur. 01/2008:0918  
22  
23 Fakhouri F., Robino C., Lemaire M., et al. (2001). Granulomatous Renal Disease in a Patient With Common  
24 Variable Immunodeficiency. *Am J Kidney Dis*. 38(2):E7.  
25  
26 Fan L.C., Lu H.W., Wei P., et al. (2015). Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis  
27 bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*, 27;15:160.  
28  
29 Farcet M.R., Planitzer C.B., Stein O., et al. (2010). Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. *J*  
30 *Allergy Clin Immunol*, 125:198-202.  
31  
32 Farmand S., Baumann U., von Bernuth H., et al. (2011). [Interdisciplinary AWMF Guideline for the Diagnostics of  
33 Primary Immunodeficiency]. *Klin Padiatr*, 223(6):378-385.  
34  
35 Farmand S, Sundin M. (2015). Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical  
36 care. *Curr Opin Hematol*, 22(1):12-22.  
37  
38 Farmand S., Baumann U., von Bernuth H. et al. (2017) S2k Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären  
39 Immundefektes“. AWMF-Register Nr.: 112-001  
40  
41 Fasth A.,Nystrom J. (2008). Quality of life and health-care resource utilization among children with primary  
42 immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol*,  
43 28(4):370-378.  
44  
45 Ferrari S., Giliani S., Insalaco A., et al. (2001). Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of  
46 immunodeficiency with hyper IgM. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 98: 12614– 12619.  
47  
48 Ferrari S., Lougaris V., Caraffi S., et al. (2007). Mutations of the Ig-beta gene cause agammaglobulinemia in man.  
49 *J. Exp. Med*. 204:2047-2051.  
50  
51 Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Lopez-Trascasa M., et al. (1988). Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency  
52 and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin Immunol Immunopathol*, 47(2):199-  
53 207.  
54  
55 Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Fontan G. (1989). Follow-up of anti-IgA antibodies in primary immunodeficient  
56 patients treated with gamma-globulin. *Vox Sang*, 56(4):218-22.

- 1  
2 Feuille E.J., Anooshiravani N., Sullivan K.E., et al. (2018). Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in  
3 CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 38(1):28-34.  
4  
5 Fischer A., Provot J., Jais J.P., Alcais A., Mahlaoui N.; members of the CEREDIH French PID study group. (2017).  
6 Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J*  
7 *Allergy Clin Immunol.*, 140(5):1388-1393.  
8  
9 Fliegauf M., Bryant V.L., Frede N., et al. (2015). Haploinsufficiency of the NF- $\kappa$ B1 Subunit p50 in Common Variable  
10 Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 97(3):389-403.  
11  
12 Franxman T.J., Howe L.E., Baker J.R.Jr. (2014). Infliximab for Treatment of Granulomatous Disease in Patients  
13 with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 34:820–827.  
14  
15 Gamez-Diaz L., August D., Stepensky P., et al. (2016). The extended phenotype of LPS-responsive beige-like  
16 anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 137:223-30.  
17  
18 Garbett N. D., Currie D. C., Cole P. J. (1989). Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular  
19 and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset  
20 panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*, 76(1):1-7.  
21  
22 Gardès P., Forveille M., Alyanakian M.A., et al. (2012). Human MSH6 deficiency is associated with impaired  
23 antibody maturation. *J Immunol*. 188(4):2023-9.  
24  
25 Gardulf A., Hammarstrom L., Smith C. I. (1991). Home treatment of hypogammaglobulinaemia with  
26 subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, 338(8760):162-166.  
27  
28 Gardulf A., Andersen V., Bjorkander J., et al. (1995). Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with  
29 primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, 345(8946):365-369.  
30  
31 Gardulf A., Bjorvell H., Andersen V., et al. (1995). Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody  
32 deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs*, 21(5):917-  
33 927.  
34  
35 Gardulf A., Nicolay U., Math D., et al. (2004). Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality  
36 of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*, 114(4):936-942.  
37  
38 Gardulf A., Nicolay U., Asensio O., et al. (2006). Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and  
39 safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*,  
40 26(2):177-185.  
41  
42 Gardulf A. (2007). Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous  
43 route. *BioDrugs*, 21(2):105-116.  
44  
45 Gardulf A., Borte M., Ochs H. D., et al. (2008). Prognostic factors for health-related quality of life in adults and  
46 children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*, 126(1):81-88.  
47  
48 Gardulf A., Abolhassani H., Gustafson R., et al. (2018). Predictive markers for humoral influenza vaccine response  
49 in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr 17. pii: S0091-  
50 6749(18)30560-8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.052.  
51  
52 Gathmann B., Binder N., Ehl S., et al. (2012). The European internet-based patient and research database for  
53 primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*, 167(3):479-491.  
54  
55 Gathmann B., Goldacker S., Klima M., et al (2013). The German national registry for primary immunodeficiencies  
(PID). *Clin Exp Immunol* 2013, 173(2):372-380.



- 1  
2 Gathmann B., Mahlaoui N., Ceredih, et al (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common  
3 variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 134(1):116-126.  
4  
5 Gelfand E. W., Hanna K. (2006). Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous  
6 immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients. *J Clin Immunol*, 26(3):284-290.
- 7 Gislason D., Hanson L. A., Kjellman H., et al. (1978). Intravenous gamma-globulin infusions in patients with hypo-  
8 gamma-globulinemia: prevention of adverse reactions with corticosteroids. [Case Reports  
9 Clinical Trial]. *Vox Sang*, 34(3):143-148.
- 10  
11 Gobert D., Busse J.B., Cunningham-Rundles C., et al. (2011). Efficacy and safety of rituximab in common variable  
12 immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J*  
13 *Haematol*, 155(4): 498-508.
- 14  
15 Gobin K., Hintermeyer M., Boisson B., et al. (2017). IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal  
16 Infections: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr*. 28;5:83.
- 17  
18 Goldacker S., Draeger R., Warnatz K., et al. (2007). Active vaccination in patients with common variable  
19 immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 124(3):294-303.
- 20  
21 Goldacker S., Witte T., Huzly D., et al. (2015). Analysis of specific IgG titers against tick-borne encephalitis in  
22 patients with primary antibody deficiency under immunoglobulin substitution therapy: impact of plasma donor  
23 origin. *Front Immunol*, 5:675
- 24  
25 Goldman F. D., Gurel Z., Al-Zubeidi D., et al (2012). Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a  
26 neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediat Blood Cancer*, 58:591-597.
- 27  
28 Goldstein M.F., Goldstein A.L., Dunsky E.H. et al. (2006). Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis  
29 of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 97(6):717-30.
- 30  
31 Grimbacher B., Hutloff A., Schlesier M., et al. (2003). Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset  
32 common variable immunodeficiency. *Nature Immunol*. 4:261-268.
- 33  
34 Grimbacher B, Party ERW (2014). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp*  
35 *Immunol*, 178 Suppl 1:18-20.
- 36  
37 *Guidelines for Immunoglobulin Use*. 2nd ed. UK: Department of Health (2011). Available from :  
38 [http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh\\_129666.pdf](http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf)
- 39  
40 Gustafson R., Gardulf A., Granert C., et al. (1997). Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet*,  
41 350(9081):865.
- 42  
43 Gustafson R., Gardulf A., Hansen S., et al. (2008). Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every  
44 second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody  
45 deficiencies. *Clin Exp Immunol*, 152(2):274-279.
- 46  
47 Hagan J. B., Fasano M. B., Spector S., et al. (2010). Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation  
48 for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 30(5):734-  
49 745.
- 50  
51 Hanitsch L.G., Löbel M., Mieves J.F., et al. (2016). Cellular and humoral influenza-specific immune response upon  
52 vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*.  
53 2016 May 5;34(21):2417-2423.
- 54  
55 Hasegawa M., Sakai F., Okabayashi A., et al. (2017). Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for  
56 Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency. *Intern Med*,  
56:2899-2902.

- 1  
2 Hatab A.Z. & Balas Z.K. (2005). Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated  
3 with infliximab. *J Allergy Clin Immunol*, 116:1161-62.  
4
- 5 Haveman L.M., Scherrenburg J., Maarschalk-Ellebroek L.J., et al. (2010). T-cell response to viral antigens in adults  
6 and children with common variable immunodeficiency and specific antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*.  
7 161(1):108-17.  
8
- 9 Hernandez-Trujillo H.S., Chapel H., Lo Re V 3rd, et al. (2012). Comparison of American and European practices in  
10 the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*, 169(1):57-69.  
11
- 12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53
- Hodkinson J.P., Lucas M., Lee M., et al. (2015). Therapeutic immunoglobulin should be dosed by clinical outcome  
rather than by body weight in obese patients. *Clin Exp Immunol*.181(1):179-87.
- Hoffmann F., Grimbacher B., Thiel J., et al. (2010). Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement  
therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*, 15(6):238-245.
- Högy B., Keinecke H. O., Borte M. (2005). Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in  
patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health  
Econ*, 6(1):24-29.
- Horn J., Thon V., Bartonkova D., et al. (2007). Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID):  
diagnostic workup and therapeutic strategy. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Immunol*,  
122(2):156-162.
- Howard V., Greene J.M., Pahwa S., et al. (2006). The health status and quality of life of adults with X-linked  
agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 118(2-3):201-8.
- Hurst J.R., Verma N., Lowe D., et al. (2017). Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition,  
Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable  
Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5:938-45.
- Imai K., Slupphaug G., Lee W.I., et al. (2003). Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly  
impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat. Immunol*, 4: 1023– 1028.
- Imbach P., Perret B. A., Babington R., et al. (1991). Safety of intravenous immunoglobulin preparations: a  
prospective multicenter study to exclude the risk of non-A, non-B hepatitis. *Vox Sang*, 61(4):240-243.
- Janssen W.J., Bloem A.C., Vellekoop P., et al. (2014). Measurement of pneumococcal polysaccharide vaccine  
responses for immunodeficiency diagnostics: combined IgG responses compared to serotype specific IgG  
responses. *J Clin Immunol*. 34(1):3-6.
- Janssen L.M.A., Bassett P., Macken T., et al. (2018). Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition.  
*Front Immunol*. 15;9:2384. doi: 10.3389/fimmu.2018.02384.
- Jansen, E. J. R., Timal, S., Ryan, M., et al. (2016). ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with  
hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nature Commun*, 7: 11600.
- Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. (2001). Specific missense mutations in NEMO result in hyper-  
IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol*, 2(3):223-8.
- Jiang F., Torgerson T.R., Ayars A.G. (2016). Health-related quality of life in patients with primary  
immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 11:27.

- 1 Jolles S., Bernatowska E., de Gracia J., et al. (2011). Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary  
2 immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin*  
3 *Immunol*, 141(1):90-102.  
4
- 5 Jolles S., Carne E., Brouns M., et al. (2017). FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous  
6 lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*,  
7 187:138-145.  
8
- 9 Jolles S., Chapel H., Litzman J. (2016). When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody  
10 deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol*, 188:333-341.  
11
- 12 Jones G.L., Vogt K.S., Chambers D., et al. (2018). What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy  
13 in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Front Immunol*. 2;9:1308.  
14
- 15 Joshi, A. Y., Iyer, V. N., Hagan, J. B., et al. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a  
16 population-based cohort study. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Mayo Clin Proc*, 84(1):16-22. doi:  
17 10.1016/S0025-6196(11)60802-1  
18
- 19 Kallenberg C. G. (2007). A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic  
20 advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*,  
21 150(3):437-441.  
22
- 23 Kearns S., Kristofek L., Bolgar W., et al. (2017). Clinical Profile, Dosing, and Quality-of-Life Outcomes in Primary  
24 Immune Deficiency Patients Treated at Home with Immunoglobulin G: Data from the IDEaL Patient Registry. *J*  
25 *Manag Care Spec Pharm*. 23(4):400-406.  
26
- 27 Keller M.D., Pandey R., Li D., et al. (2016). Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common  
28 variable immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol*.138(2):544-550.  
29
- 30 Kim J.J., Thrasher A.J., Jones A.M., et al. (2007). Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in  
31 children with immune deficiency. *Br J Haematol*. 138(1):94-6.  
32
- 33 Khan S., Grimbacher B., Boecking C., et al. (2011). Serum trough IgG level and annual intravenous  
34 immunoglobulin dose are not related to body size in patients on regular replacement therapy. *Drug Metab Lett*,  
35 5(2):132-6.  
36
- 37 Knutsen A.P., Leiva L.E., Caruthers C., Rodrigues J., Sorensen R.U. et al. (2015). Streptococcus pneumoniae  
38 antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG)  
39 compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol*, 182(1):51-6.  
40
- 41 Kohler P.F., Cook R.D., Brown W.R., et al. (1982). Common variable hypogammaglobulinemia with T-cell nodular  
42 lymphoid interstitial pneumonitis and B-cell nodular lymphoid hyperplasia: different lymphocyte populations  
43 with a similar response to prednisone therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 70:299.  
44
- 45 Korthauer U., Graf D., Mages H.W., et al. (1993). Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked  
46 immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 361: 539-541.
- 47 Kotlarz D., Zietara N., Uzel G., et al. (2013). Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary  
48 immunodeficiency syndrome. *J Exp Med* 210: 433-443.
- 49 Kracker S., Di Virgilio M., Schwartzentruber J., et al. (2015). An inherited immunoglobulin class-switch  
50 recombination deficiency associated with a defect in the INO80 chromatin remodeling complex. *J Allergy Clin*  
51 *Immunol*. 135(4):998-1007.
- 52 Kreuz W., Erdos M., Rossi P., et al. (2010). A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect(R), a novel  
53 intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Exp Immunol*, 161(3):512-517.  
54

- 1 Kriván G., Königs Ch., Bernatowska E., et al. (2015). An open, prospective trial investigating the pharmacokinetics  
2 and safety, and the tolerability of escalating infusion rates of a 10% human normal immunoglobulin for  
3 intravenous infusion (IVIg), BT090, inpatients with primary immunodeficiency disease. *Vox Sang*, 109(3):248-56.  
4
- 5 Krivan G., Chernyshova L., Kostyuchenko L., et al. (2017). A Multicentre Study on the Efficacy, Safety and  
6 Pharmacokinetics of IqYmune®, a Highly Purified 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin, in Patients with  
7 Primary Immune Deficiency. *J Clin Immunol*, 37(6):539-547.  
8
- 9 Kuburovic N.B., Pasic S., Susic G., et al. (2014). Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms  
10 in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence*. 8:323-30.  
11
- 12 Kuehn, H. S., Ouyang W., Lo, B., et al. (2014). Immune dysregulation in human subjects with heterozygous  
13 germline mutations in CTLA4. *Science*, 345: 1623-1627.  
14
- 15 Kuehn, H. S., Boisson, B., Cunningham-Rundles, C., et al (2016). Loss of B cells in patients with heterozygous  
16 mutations in IKAROS. *New Eng J Med*, 374:1032-1043.  
17
- 18 Lambert M.P. & Gernsheimer T.B. (2017). Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*, 129:2829-  
19 2835.  
20
- 21 Landersdorfer C.B., Bexon M., Edelman J., et al. (2013). Pharmacokinetic modeling and simulation of biweekly  
22 subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency. *Postgrad Med*. 125(6):53-61.  
23
- 24 Lear S., Eren E., Findlow J., et al. (2006). Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody  
25 deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *J Clin Pathol*, 59(11):1191-3.  
26
- 27 Lederman H.D. & Winkelstein J.A. (1985). X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine*  
28 *(Baltimore)*, 64: 145-156.  
29
- 30 Lee A.L., Hill C.J., Cecins N., et al. (2014). The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis  
31 bronchiectasis – a randomized controlled trial. *Resp Res*, 15: 44.  
32
- 33 Lee A.L., Hill C.J., McDonald C.F., et al. (2016). Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis  
34 bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 774-782.el.  
35
- 36 Lee S., Kim H.W., Kim K.H. (2016). Antibodies against Hepatitis A and Hepatitis B Virus in Intravenous  
37 Immunoglobulin Products. *J Korean Med Sci*, 31:1937-1942.  
38
- 39 Leickly F.E., Buckley R.H. (1987). Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia in common variable  
40 immunodeficiency with high-dose intravenous gamma globulin. *Am J Med*. 82(1):159-62.  
41
- 42 Lejtenyi D. & Mazer B. (2008). Consistency of protective antibody levels across lots of intravenous  
43 immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol*. 121(1):254-5.  
44
- 45 Leung D.Y., Ambrosino D.M., Arbeit R.D., et al. (1988). Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin  
46 E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 81(6):1082-7.  
47
- 48 Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C., et al. (1997). Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*,  
49 131:47-54.  
50
- 51 Liese J. G., Wintergerst U., Tympner K. D., et al. (1992). High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-  
52 term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child*, 146(3):335-339.  
53
- 54 Lin J.H., Liebhaber M., Roberts R.L., et al. (2006). Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common  
55 variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 117(4):878-82.  
56

- 1 Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., et al. (2009). Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing  
2 the factors influencing survival. *Eur Resp J*, 34:843-849.  
3
- 4 Lo B., Zhang K., Lu W., et al. (2015). AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and  
5 immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 24;349(6246):436-40.  
6
- 7 Longhurst H.J., O'Grady C., Evans G., et al. (2002). Anti-D immunoglobulin treatment for thrombocytopenia  
8 associated with primary antibody deficiency. *J Clin Pathol*. 55(1):64-6.  
9
- 10 Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q., et al. (2012). Deleterious Mutations in LRBA Are Associated  
11 with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity. *Am J Hum Gen* 90, 986–1001.  
12
- 13 Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F., et al. (2014a). Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the  
14 PI(3)K catalytic subunit p110d result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*, 15:88-97.  
15
- 16 Lucas C.L., Zhang Y., Venida A., et al. (2014). Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human  
17 immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 211(13):2537-47.
- 18 Lucas M., Lee M., Lortan J. et al. (2010). Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency  
19 disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*, 125(6):1354-1360.  
20
- 21 Maccari M.E., Abolhassani H., Aghamohammadi A., et al. (2018). Disease Evolution and Response to Rapamycin  
22 in Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated  
23 Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol*, 16;9:543.  
24
- 25 Maffucci P., Fillion C.A., Boisson B., et al. (2016). Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common  
26 Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016, 7:220.  
27
- 28 Maglione P.J., Ko H.M., Beasley M.B., et al. (2014). Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary  
29 lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 133: 535–  
30 542.  
31
- 32 [Maglione P.J., Overbey J.R., Cunningham-Rundles C.](#) (2015). Progression of Common Variable Immunodeficiency  
33 Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *J Allergy Clin Immunol Pract*.  
34 3(6):941-50.  
35
- 36 Mahévas M., Le Page L., Salle V., et al. (2006). Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune  
37 thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 2006  
38 Aug;81(8):645-6.
- 39
- 40 Malbran A., Juri M.C., Fernandez Romero D.S. (2010). Common variable immunodeficiency and granulomatosis  
41 treated with infliximab. *Clin Immunol*, 134(3):359-60.  
42
- 43 Martin C., Burgel P.R., Lepage P., et al. (2015). Host-microbe interactions in distal airways: relevance to chronic  
44 airway disease. *Europ Respir Rev*, 135:78-91.  
45
- 46 Matamoros N., De Gracia J., Hernandez F., et al. (2005). A prospective controlled crossover trial of a new  
47 presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin. *Int Immunopharmacol*, 5(3):619-626.  
48
- 49 Matsubara M., Koizumi T., Wakamatsu T., et al. (2008). Lymphoid Interstitial Pneumonia Associated with  
50 Common Variable Immunoglobulin Deficiency. *Inter Med*, 47:763-767.  
51
- 52 Matzendorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. (2018). Immunthrombozytopenie – aktuelle Diagnostik und  
53 Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncol Res*  
54 *Treat*. 41(suppl 2):5-36.

- 1  
2 McKelvie B., Top K., McCusker C., et al (2014). Fatal pneumococcal meningitis in a 7-year-old girl with interleukin-  
3 1 receptor activated kinase deficiency (IARK-4) despite prophylactic antibiotic and IgG responses to  
4 *Streptococcus pneumoniae* vaccines. *J Clin Immunol.* 34(3):267-71.  
5  
6 Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. (2002). Cancer risk among patients with IgA deficiency or  
7 common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol,*  
8 130:495–500.
- 9  
10 Memmedova L., Azarsiz E., Edeer Karaca N. et al. (2013). Does intravenous immunoglobulin therapy prolong  
11 immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep.* 2013 Sep 17;5(3):e14.
- 12 Michel M., Chanet V., Galcier L., et al. (2004). Autoimmune Thrombocytopenic Purpura and Common Variable  
13 Immunodeficiency. *Medicine (Baltimore),* 83: 254-63.
- 14 Michos A., Raptaki M., Tantou S., et al. (2014). Primary immunodeficiency diseases: a 30-year patient registry  
15 from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol,* 34(7):836-843.  
16  
17 Mielke O., Fontana S., Goranova-Marinova V., et al. (2017). Hemolysis related to intravenous immunoglobulins  
18 is dependent on the presence of anti-blood group A and B antibodies and individual susceptibility. *Transfusion,*  
19 57(11):2629-2638.  
20  
21 Militio C., Pulvirenti F., Serra G., et al. (2015). Lung Magnetic Resonance Imaging with Diffusion Weighted Imaging  
22 Provides Regional Structural as well as Functional Information Without Radiation Exposure in Primary Antibody  
23 Deficiencies. *J Clin Immunol* (2015) 35:491–500.  
24  
25 Minegishi Y., Coustan-Smith E., Wang Y.H., et al (1998). Mutations in the human lambda5/14.1 gene result in B  
26 cell deficiency and agammaglobulinemia. *J Exp Med,* 87(1):71-7.  
27  
28 Minegishi Y., Coustan-Smith E., Rapalus L., et al (1999). Mutations in Igalpha (CD79a) result in a complete block  
29 in B-cell development. *J Clin Invest,* 104(8):1115-21.  
30  
31 Minegishi Y., Rohrer J., Coustan-Smith E., et al (1999). An essential role for BLNK in human B cell development.  
32 *Science,* 286(5446):1954-7.  
33  
34 Mitra A., Pollock B., Gooi J., et al. (2005). Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency  
35 disorders. *Br J of Dermatology,* 153, pp194–199.  
36  
37 Moctezuma S.I., Panizo C.M., Landecho M.F. (2017). Common variable immunodeficiency-associated  
38 granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease successfully treated with a combination regimen of  
39 rituximab and azathioprine. *Med Clin (Barc),* 11;149(7):312-313.  
40  
41 Nicolay U., Kiessling P., Berger M., et al. (2006). Health-related quality of life and treatment satisfaction in North  
42 American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home.  
43 *J Clin Immunol,* 26(1):65-72.  
44  
45 Niebur H.B., Duff C.M., Shear G.F., et al. (2015). Efficacy and tolerability of 16% subcutaneous immunoglobulin  
46 compared with 20% subcutaneous immunoglobulin in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol,*  
47 181(3):441-50.  
48  
49 Niehues T., Bogdan C., Hecht J., et al. (2017). Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der  
50 Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt*  
51 *Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz,* 60(6):674-684. doi: 10.1007/s00103-017-2555-4.  
52  
53 Nobre FA., Gonzalez I.G., Simão R.M. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in  
54 patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study.  
55 *BMC Immunol.* 15:26.

- 1  
2 Nolte M. T., Pirofsky B., Gerritz G. A., et al. (1979). Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency.  
3 *Clin Exp Immunol*, 36(2):237-243.  
4
- 5 Ochs H. D., Buckley R. H., Pirofsky B., et al. (1980). Safety and patient acceptability of intravenous immune  
6 globulin in 10% maltose. *Lancet*, 2(8205):1158-1159.
- 7 Ochs H. D., Fischer S. H., Wedgwood R. J., et al. (1984). Comparison of high-dose and low-dose intravenous  
8 immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med*, 76(3A):78-82.  
9
- 10 Ochs H. D., Gupta S., Kiessling P., et al. (2006). Safety and efficacy of self-administered subcutaneous  
11 immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 26(3):265-273.  
12
- 13 Ochs H. D., & Pinciario P. J. (2004). Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in  
14 subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 24(3):309-314.  
15
- 16 Okano T., Imai K., Tsujita Y., et al. (2018). Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined  
17 immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase  $\delta$   
18 syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. pii: S0091-6749(18)30707-3.  
19
- 20 Oksenhendler E., Gerard L., Fieschi, C., et al. (2008). Infections in 252 patients with common variable  
21 immunodeficiency. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Infect Dis*, 46(10):1547-1554.  
22
- 23 Olbrich P., Lorenz M., Cura Daball P., et al. (2016). Activated PI3K $\delta$  syndrome type 2: Two patients, a novel  
24 mutation, and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol*. 27(6):640-4.  
25
- 26 Olinder-Nielsen A. M., Granert C., Forsberg P., et al. (2007). Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG  
27 subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis*, 39(1):44-  
28 50.  
29
- 30 Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. (2012). Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related  
31 to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*. 366(4):330-8.
- 32 Orange J. S., Grossman W. J., Navickis R. J., et al. (2010). Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary  
33 immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*, 137(1):21-30.  
34
- 35 Orange J.S., Ballow M., Stiehm E.R., et al. (2012). Use und interpretation of diagnostic vaccination in primary  
36 immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American  
37 Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 130(3 Supple): S1-24.  
38
- 39 Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., et al. (2010). British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*.  
40 65 Suppl 1: i1-58.  
41
- 42 Pasquet M., Pellier I., Aladjidi N., et al. (2017). A cohort of French pediatric patients with primary  
43 immunodeficiencies: are patient preferences regarding replacement immunotherapy fulfilled in real-life  
44 conditions? *Patient Prefer Adherence*. 11:1171-1180.  
45
- 46 Pathria M., Urbine D., Zumberg M.S., et al. (2016). Management of granulomatous lymphocytic interstitial lung  
47 disease in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep*. 22:2016.  
48
- 49 Pedersen G., Halstensen A., Sjursen H., et al. (2011). Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific  
50 CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol*. 74(2):210-8.  
51
- 52 Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., et al. (2017). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review  
53 of evidence. *J. Allergy Clin Immunol*, 139:S1-46.  
54
- 55 Perez E., Bonilla F.A., Orange J.S., Ballow M. (2017). Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and  
56 Management. *Front. Immunol*. 8:586

- 1  
2 Physiotherapeuten/, D. V. f. r. P.-Z. d., e.V., K. Z., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, F., Aus-, Fort- und  
3 Weiterbildung. (2011). Physiotherapeutische Methoden bei der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit  
4 Cystischer Fibrose, Bronchiektasie oder Sinusitiden. (die Arbeit kann bei dem ZVK e.V. angefordert werden)  
5  
6 Picard C., von Bernuth H., Ghandil P., et al (2010). Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and  
7 MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 89(6):403-25.  
8  
9 Picard C., Casanova J.L., Puel A. (2011). Infectious Diseases in Patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBα  
10 Deficiency. *Clinical Microbiology Rev*, 24(3):490-497.  
11  
12 Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017  
13 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 38(1):96-  
14 128.  
15  
16 Pirofsky B. (1987). Clinical use of a new pH 4.25 intravenous immunoglobulin preparation (gamimune-N). *J Infect*,  
17 *15 Suppl 1*:29-37.  
18  
19 Plebani A., Fischer M.B., Meini A., et al. (1997). T cell activity and cytokine production in X-linked  
20 agammaglobulinemia: implications for vaccination strategies. *Int Arch Allergy Immunol*, 114(1):90-3.  
21  
22 Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., et al. (2017). European Respiratory Society guidelines for the  
23 management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*, 50: 1700629.  
24  
25 Pruzanski W., Sussman G., Dorian W., et al. (1996). Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to  
26 the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation*, 20(4):353-359.  
27  
28 Pujol R.M., Nadal C., Taberner R., et al. (1999). Cutaneous Granulomatous Lesions in Common Variable  
29 Immunodeficiency: Complete Resolution after Intravenous Immunoglobulins. *Dermatology* 1999;198:156–158.  
30  
31 Pulvirenti F., Pecoraro A., Cenetto F., et al. (2018). Gastric Cancer Is the Leading Cause of Death in Italian Adult  
32 Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 9:2546.  
33  
34 Quartier P., Bustamante J., Sanal O., et al. (2004). Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with  
35 autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin*  
36 *Immunol*, 110(1):22-29.  
37  
38 Quartier P., Debre M., De Blic J., et al. (1999). Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement  
39 therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*, 134(5):589-596.  
40  
41 Quinti I., Soresina A., Spadaro G., et al. (2007). Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients  
42 with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 27(3):308-316.  
43  
44 Quinti I., Soresina A., Agostini C., et al. (2008). Prospective study on CVID patients with adverse reactions to  
45 intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol*, 28(3):263-267.  
46  
47 Quinti I., Soresina A., Guerra A., et al. (2011). Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical  
48 outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J*  
49 *Clin Immunol*, 31(3):315-322.  
50  
51 Quinti I., Pulvirenti F., Milito C., et al. (2015). Hemolysis in patients with antibody deficiencies on immunoglobulin  
52 replacement treatment. *Transfusion*, 55(5):1067-74.  
53  
54 Quinti I., Pulvirenti F., Giannantoni P., et al. (2016). Development and Initial Validation of a Questionnaire to  
55 Measure Health-Related Quality of Life of Adults with Common Variable Immune Deficiency: The CVID\_QoL  
56 Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4(6):1169-1179.  
57



- 1 Rachid R. & Bonilla F.A. (2012). The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin  
2 infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*,  
3 129(3):628-34.  
4
- 5 Rae W., Ramakrishnan K.A., Gao Y., et al. (2016). Precision treatment with sirolimus in a case of activated  
6 phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome. *Clinical Immunology* 171 (2016) 38–40.  
7
- 8 Rao N., Mackinnon A.C., Routes J.M. (2015). Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum  
9 of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency – histologic and  
10 immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*, 46: 1306–1314.  
11
- 12 Rao V.K., Webster S., Dalm V.A.S.H., et al. Effective "activated PI3K $\delta$  syndrome"-targeted therapy with the PI3K $\delta$   
13 inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316.  
14
- 15 Razvi S., Schneider L., Jonas M. M., et al. (2001). Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis  
16 C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol*, 101(3):284-288.  
17
- 18 Rensing-Ehl A., Warnatz K., Fuchs S., et al. (2010). Clinical and immunological overlap between autoimmune  
19 lymphoproliferative syndrome and common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 137:357–365.  
20
- 21 Resnick E.S., Moshier E.L., godbold J.H., Cunningham-Rundles C. (2012). Morbidity and mortality in common  
22 variable immunodeficiency over 4 decades. *Blood*, 119:1650-7.
- 23 Revy P., Muto T., Levy Y., et al. (2000). Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the  
24 autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 102: 565– 575.  
25
- 26 Rezaei N., Aghamohammadi A., Siadat S.D., et al. (2007). Serum bactericidal antibody response to serogroup C  
27 polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine*. 25(29):5308-  
28 14.  
29
- 30 Rezaei N., Aghamohammadi A., Read R.C. (2008). Response to polysaccharide vaccination amongst pediatric  
31 patients with common variable immunodeficiency correlates with clinical disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol*.  
32 7(4):231-4.  
33
- 34 Rezaei N., Siadat S.D., Aghamohammadi A., et al. (2010). Serum bactericidal antibody response 1 year after  
35 meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine*  
36 *Immunol*, 17(4):524-8.  
37
- 38 Rider N.L., Boisson B., Jyonouchi S., et al. (2015). Novel TTC37 Mutations in a Patient with Immunodeficiency  
39 without Diarrhea: Extending the Phenotype of Trichohepatoenteric Syndrome. *Front Pediatr*. 3:2.
- 40 Rider N.L., Kutac C., Hajjar J., et al. (2017). Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable  
41 Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *J Clin Immunol*, 37(5):461-475.  
42
- 43 Robertson D. M., & Hosking C. S. (1988). Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion  
44 reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust*  
45 *Paediatr J*, 24(3):174-177.
- 46 Roifman C. M., Lederman H. M., Lavi S., et al. (1985). Benefit of intravenous IgG replacement in  
47 hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med*, 79(2):171-174.  
48
- 49 Roifman C. M., Levison H., & Gelfand E. W. (1987). High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in  
50 hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*, 1(8541):1075-1077.  
51
- 52 Roifman C. M., Schroeder H., Berger M., et al. (2003). Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10%  
53 (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A  
54 randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*, 3(9):1325-1333.

- 1  
2 Rojavin M.A., Hubsch A., Lawo J.P. (2016). Quantitative Evidence of Wear-Off Effect at the End of the Intravenous  
3 IgG (IVIg) Dosing Cycle in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 36(3):210-9.  
4
- 5 Roord J.J., van der Meer J.W.M., Kuis W., et al. (1982). Home treatment in patients with antibody deficiency by  
6 slow subcutaneous infusion of gammaglobulin. *Lancet*, I (1982), pp. 689-690.
- 7
- 8 Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the  
9 immunocompromised host. *Clin Infect Dis*, 58(3):e44-100.  
10
- 11 Ruuskanen O., Nurkka A., Helminen M., et al. (2012). Specific antibody deficiency in children with recurrent  
12 respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 172: 238-244.  
13
- 14 Sadat M.A., Moir S., Chun T.W., et al. (2014). Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral  
15 infections. *N Engl J Med*. 370(17):1615-1625.
- 16 Salzer E., Santos-Valente E., Klaver S., et al. (2013). B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by  
17 deficiency of protein kinase C  $\delta$ . *Blood*, 121(16):3112-6.
- 18 Salzer E., Kansu A., Sic H., et al. (2014). Early-onset inflammatory bowel disease and common variable  
19 immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 133: 1651-1659.
- 20
- 21 Sanal O., Ersoy F., Yel L., et al. (1999). Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in  
22 patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol*. 19(5):326-34.  
23
- 24 Sarmiento J.D., Villada F., Orrego J.C., et al. (2016). Adverse events following immunization in patients with  
25 primary immunodeficiencies. *Vaccine*. 34(13):1611-1616.  
26
- 27 Saulsbury F.T., Bringelsen K.A. (1991). Danazol therapy for chronic immune-mediated thrombocytopenic purpura  
28 in a patient with common variable immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 13(3):326-9.  
29
- 30 Sawada A., Takihara Y., Kim J.Y., et al. (2003). A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes  
31 agammaglobulinemia in humans. *J Clin Invest*, 112:1707-1713.
- 32
- 33 Scheuerlein P., Pietsch L., Camacho-Ordóñez N., et al. (2018). [Is It Safe to Switch From Intravenous  
34 Immunoglobulin to Subcutaneous Immunoglobulin in Patients With Common Variable Immunodeficiency and  
35 Autoimmune Thrombocytopenia?](#) *Front Immunol*. 19;9:1656
- 36
- 37 Schiff R. I., Rudd C., Johnson R., et al. (1984). Use of a new chemically modified intravenous IgG preparation in  
38 severe primary humoral immunodeficiency: clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunol  
39 Immunopathol*, 31(1):13-23.  
40
- 41 Schiff R. I., Williams L. W., Nelson R. P., et al. (1997). Multicenter crossover comparison of the safety and efficacy  
42 of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency  
43 diseases. *J Clin Immunol*, 17(1):21-28.  
44
- 45 Schubert D., Bode C., Kenefeck R., et al. (2014). Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans  
46 with *CTLA4* mutations. *Nat Med*. 20(12):1410-1416.  
47
- 48 Schussler E., Beasley M.B., Maglione P.J. (2016). Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J Allergy Clin  
49 Immunol Pract*. 4(6):1039-1052.

- 1  
2 Schwab C., Gabrysch A, Olbrich P., et al. (2018). Phenotype, penetrance, and treatment of 133 CTLA-4-insufficient  
3 individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 4. pii: S0091-6749(18)30630-4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.055.  
4
- 5 Schwartz H.J., Hostoffer R.W., McFadden E.R. Jr, Berger M. (2006). The response to intravenous immunoglobulin  
6 replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc*, 27(1):53-8.  
7
- 8 Seidel M.G., Grohmann E., Sadeghi K., et al. (2010). Vaccination against tick-borne encephalitis virus tests specific  
9 IgG production ability in patients under immunoglobulin substitution therapy. *Vaccine*. 28(40):6621-6.  
10
- 11 Seidel M.G., Böhm K., Dogu F. (2018). Treatment of severe forms of LPS-responsive beige-like anchor protein  
12 deficiency with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 141(2):770-775.e1.
- 13
- 14 Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A., et al. (2013). Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary  
15 exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial.  
16 *JAMA*, 309(12):1260-7.  
17
- 18 Seve P., Bourdillon L., Sarrot-Reynauld F., et al. (2008). Autoimmune Hemolytic Anemia and Common Variable  
19 Immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)*, 87: 177-84.  
20
- 21 Shapiro R. (2013). Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary  
22 immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin  
23 Exp Immunol*, 173(2):365-71.  
24
- 25 Shearer W.T., Fleisher T.A., Buckley R.H., et al. (Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency  
26 Foundation). (2014). Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their  
27 close contacts. *J Allergy Clin Immunol*, 133(4):961-6.  
28
- 29 Sheerin K.A. & Buckley R.H. (1991). Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the  
30 hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Apr;87(4):803-11.
- 31
- 32 Skull S., & Kemp A. (1996). Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93.  
33 *Arch Dis Child*, 74(6):527-530.  
34
- 35 Slatter M.A., Engelhardt K.R., Burroughs L.M., et al. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4  
36 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 138(2):615-619.e1.  
37
- 38 Sleasman J. W., Duff C. M., Dunaway T., et al. (2010). Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for  
39 intravenous use, Privigen, at different infusion rates. *J Clin Immunol*, 30(3):442-448.  
40
- 41 Smith K.J., Skelton H. (2001). Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG tumor  
42 necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol*, 144(3):597-600.  
43
- 44 Snow A.L., Xiao W., Stinson J.R., et al. (2012). Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline  
45 CARD11 mutations. *J Exp Med*. 209:2247-2261.
- 46 Sobh A. & Bonilla F.A. (2016). Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol  
47 Pract*. 4(6):1066-1075.  
48
- 49 Sorensen R. U., Polmar S. H. (1984). Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for  
50 antibody deficiency syndromes. *Am J Med*, 76(3A):83-90.  
51
- 52 Soresina A., Nacinovich R., Bomba M., et al. (2009). Italian Network for Primary Immunodeficiencies. The quality  
53 of life of children and adolescents with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 29(4):501-7.

- 1  
2 Spadaro G., Vultaggio A., Bosi A., et al. (2017). Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50g/l are safe  
3 and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia. *Int Immunopharmacol.* 44:38-42.  
4
- 5 Spickett G.P., Zhang J.G., Green T., Shrimankar J. (1996). Granulomatous disease in common variable  
6 immunodeficiency: effect on immunoglobulin replacement therapy and response to steroids and splenectomy. *J*  
7 *Clin Pathol*, 49:431-434.  
8
- 9 Squire J.R., Mollison P.L., Doll W.R.S., et al. (1969). Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. Summary  
10 report of a Medical Research Council working-party. *Lancet* 163.  
11
- 12 Steele R. W., Augustine R. A., Steele R. W., et al. (1987). A comparison of native and modified intravenous  
13 immunoglobulin for the management of hypogammaglobulinemia. *Am J Med Sci*, 293(2):69-74.  
14
- 15 Steele C.L., Dore M., Ammann S., et al. (2016). X-linked Inhibitor of Apoptosis Complicated by Granulomatous  
16 Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) and Granulomatous Hepatitis. *J Clin Immunol*, 36:733–738.  
17
- 18 Stein M. R., Nelson R. P., Church J. A., et al. (2009). Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid  
19 immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*,  
20 29(1):137-144.  
21
- 22 Stentzel S., Hagl B., Abel F., et al. (2017). Reduced Immunoglobulin (Ig) G Response to Staphylococcus aureus in  
23 STAT3 Hyper-IgE Syndrome. *Clin Infect Dis*, 1;64(9):1279-1282  
24
- 25 Ständige Impfkommission (2005). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut:  
26 Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin*.  
27
- 28 Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut  
29 (2017). *Epidemiologische Bulletin*, 34:333 – 380  
30
- 31 Stigant C., Sapir D., Sweet J., et al. (2002). A unique lesion in common variable immunodeficiency. *Clin Nephrol*.  
32 57(1):74-9.  
33
- 34 Stubbs A, Bangs C, Shillitoe B et al. (2018). Bronchiectasis and deteriorating lung function in  
35 agammaglobulinaemia despite immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*, 191(2):212-219.  
36
- 37 Suez D., Stein M., Gupta S., et al. (2016). Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune  
38 Globulin Subcutaneous, 20 % in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin*  
39 *Immunol*, 36(7):700-12.  
40
- 41 Suri D., Bhattad S., Sharma A., et al. (2017). Serial Serum Immunoglobulin G (IgG) Trough Levels in Patients with  
42 X-linked Agammaglobulinemia on Replacement Therapy with Intravenous Immunoglobulin: Its Correlation with  
43 Infections in Indian Children. *J Clin Immunol*, 37(3):311-318.  
44
- 45 Tabolli S, Giannantoni P, Pulvirenti F., et al. (2014). Longitudinal study on health-related quality of life in a cohort  
46 of 96 patients with common variable immune deficiencies. *Front Immunol*, 26;5:605.  
47
- 48 Tarzi M.D., Grigoriadou S., Carr S.B., et al. (2009). Clinical immunology review series: An approach to the  
49 management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*.155(2):147-55.  
50
- 51 Tashtoush B., Memarpour R., Ramirez J., et al. (2016). Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease as the  
52 first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin Respir J*. 2018;12:337–343.  
53
- 54 Tcheurekdjian H., Martin J., Kobayashi R., et al. (2006). Intrafusion and postinfusion adverse events related to  
55 intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. [Multicenter Study Research Support, Non-  
56 U.S. Gov't]. *Allergy Asthma Proc*, 27(6):532-536.  
57

- 1 Thatayatikom A., Thatayatikom S., White AJ. (2005). Infliximab treatment for severe granulomatous disease in  
2 common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.*  
3 2005;95:293–300.  
4
- 5 Thepot S., Malphettes M., Gardeur A., et al. (2010). Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to  
6 subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia:  
7 decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J Clin Immunol*, 30(4):602-606.  
8
- 9 Thickett K. M., Kumararatne D. S., Banerjee A. K., et al. (2002). Common variable immune deficiency: respiratory  
10 manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. [Review]. *QJM*, 95(10):655-662.  
11
- 12 Thiel, J., Kimmig, L., Salzer, U., et al. (2012). Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia.  
13 *J. Allergy Clin. Immun.* 129: 801-810, 2012.  
14
- 15 Titman P., Allwood Z., Gilmour C., et al. (2014). Quality of life in children with primary antibody deficiency. *J Clin*  
16 *Immunol.* 34(7):844-52.  
17
- 18 Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A., et al. (2010). Detection of pulmonary complications in common  
19 variable immunodeficiency. [Review]. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(5):793-805.  
20
- 21 Trejo S. R., Hotta J. A., Lebing W., et al. (2003). Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous  
22 immunoglobulin manufacturing process. *Vox Sang*, 84(3):176-187.  
23
- 24 Tsujita Y., Mitsui-Sekinaka K., Imai K., et al. (2016). Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause  
25 activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.*138(6):1672-  
26 1680.
- 27 Ugazio A.G., Duse M., Re R. (1982). Subcutaneous infusion of gammaglobulins in management of  
28 agammaglobulinemia. *Lancet*, I (1982), p. 226.  
29
- 30 Vajdic C.M., Mao L., van Leeuwen M.T., et al. (2010). Are antibody deficiency disorders associated with a  
31 narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood*, 116:1228–34.
- 32 van Assen S., Holvast A., Telgt D.S., et al. (2010). Patients with humoral primary immunodeficiency do not develop  
33 protective anti-influenza antibody titers after vaccination with trivalent subunit influenza vaccine. *Clin Immunol*,  
34 136(2):228-35.  
35
- 36 van der Meer J.W., Weening R.S., Schellekens P.T., et al. (1993). Colorectal cancer in patients with X-linked  
37 agammaglobulinemia. *Lancet*, 341:1439–40.  
38
- 39 van der Poorten D.K., McLeod D., Ahlenstiel G., et al. (2018). Gastric Cancer Screening in Common Variable  
40 Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2018 Sep 15. doi: 10.1007/s10875-018-0546-3. [Epub ahead of print]  
41
- 42 van Montfrans J. M., Hoepelman A. I. M., Otto S., et al. (2012). CD27 deficiency is associated with combined  
43 immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immun*, 129:787-793.  
44
- 45 van Zelm M. C., Reisli I., van der Burg M., et al. (2006). An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the  
46 CD19 gene. *New Eng J Med*, 354:1901-1912.  
47
- 48 van Zelm, M. C., Smet, J., Adams, B., et al. (2010). CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation  
49 and leads to antibody deficiency. *J Clin. Invest*, 120:1265-1274.  
50
- 51 Vyas G.N. & Fudenberg H.H. (1969). Isoimmune anti-IgA causing anaphylactoid transfusion reactions. *N Engl J*  
52 *Med.* 8;280(19):1073-4.  
53

- 1 Wakim M., Shah A., Arndt P.A., et al. (2004). Successful anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe  
2 autoimmune hemolytic anemia due to warm reactive IgM autoantibody in a child with common variable  
3 immunodeficiency. *Am J Hematol.* 76(2):152-5.  
4
- 5 Wang J. & Cunningham-Rundles C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in  
6 common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmunity*, 25: 57-62.  
7
- 8 Wang H.Y., Ma C.A., Zhao Y., et al. (2013). Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant  
9 mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(13):5127-32.
- 10 Warnatz K., Salzer U., Rizzi M., et al. (2009). B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-  
11 onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(33):13945-50.
- 12 Wasserman R.L., Melamed I., Kobrynski L., et al. (2011). Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid  
13 Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with  
14 Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol*, 31(3):323-331.  
15
- 16 Wasserman R.L., Melamed I., Stein M.R., et al. (2012). Recombinant human hyaluronidase-facilitated  
17 subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*,  
18 130(4):951-7.  
19
- 20 Wasserman R.L., Melamed I., Stein M.R., et al. (2016a). Long-Term Tolerability, Safety, and Efficacy of  
21 Recombinant Human Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Infusion of Human Immunoglobulin for Primary  
22 Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 36(6):571-82.  
23
- 24 Wasserman R.L., Melamed I., Kobrynski L., et al. (2016b). Recombinant human hyaluronidase facilitated  
25 subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term  
26 efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy*, 8(10):1175-86.  
27
- 28 Welch M.J. & Steihm E.R. (1983). Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to  
29 intramuscular immunoglobulin. *J. Clin. Immunol.* 3: 285-286.
- 30
- 31 Winkelstein, J.A., Marino, M.C., Ochs, H., et al. (2003). The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and  
32 immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*, 82(6), 373-384.  
33
- 34 Winkelstein J.A., Marino MC, Lederman HM, et al (2006). X-linked agammaglobulinemia: report on a United  
35 States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*, 85(4):193-202.  
36
- 37 Wislez M., Sibony M., Naccache J.M., et al. (2000). Organizing Pneumonia Related to Common Variable  
38 Immunodeficiency. *Respiration*, 67:467-70.  
39
- 40 Wolf H.H., Davies S.V., Borte M., et al. (2003). Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered  
41 intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary  
42 immunodeficiencies. *Vox Sang*, 84(1);45-53.  
43
- 44 Wong C., Jayaram L., Karalus N., et al. (2012). Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis  
45 bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9842):660-7.  
46
- 47 Wong G.K., Goldacker S., Winterhalter C., et al. (2013). Outcomes of splenectomy in patients with common  
48 variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol.* 172(1):63-72.  
49
- 50 Yel L., Ramanuja S., Gupta S. (2009). Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy*  
51 *Immunol*, 150(3):291-8.  
52
- 53 Yong P.L., Boyle J., Ballou M., et al. (2010). Use of intravenous immunoglobulins and adjunctive therapies in the  
54 treatment of primary immunodeficiencies: a working group report and a study by the primary immunodeficiency  
55 committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 135: 255-63.

- 1  
2 Zanini A., Aiello M., Adamo D., et al. (2015). Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis  
3 bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy. *Respiration*, 89: 525-533.  
4  
5 Zonana J., Elder M.E., Schneider L.C., et al (2000). A novel X-linked disorder of immune deficiency and  
6 hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma  
7 (NEMO). *Am J Hum Genet*, 67: 1555-1562.  
8  
9 Zuhrie S.R., Webster A.D., Davies R., et al. (1995). A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated  
10 intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 99(1):10-15.  
11  
12
- 

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

**Erstveröffentlichung:** 04/2019

**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**

