

publiziert bei:



S3-Leitlinie

„Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“

AWMF-Registriernummer: 189-001

30. April 2019

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

Koordination: Dr. Leif Hanitsch (Berlin)

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

Moderation der Konsensuskonferenz: Dr. Susanne Blödt (AWMF)

Teilnehmende Fachgesellschaften/Vertreter:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKI): 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

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	6
II.	1. Ziele und Neuerungen durch die 1. Aktualisierung der Leitlinie	9
	2. Adressaten der Leitlinie	10
	3. Überblick über alle Kernaussagen	10
III.	Methodik, Gültigkeit, Interessenkonflikte, Finanzierung	16
IV.	Leitlinie	
	IV.1. Immunglobulinsubstitution	
	1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung	21
	2. Wirksamkeit der Therapie	23
	3. Indikationen	23
	a. Antikörpermangelkrankungen mit erwiesenem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	
	i. Agammaglobulinämie infolge kompletter B-Lymphopenie	25
	ii. Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort	25
	• Hyper IgM-Syndrom	25
	• Common variable immunodeficiency disorders (CVID)	26
	b. Antikörpermangelkrankungen mit wahrscheinlichem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	
	i. Hypogammaglobulinämie mit normaler Impfantwort und pathologischer Infektionsanfälligkeit	28
	• Unclassified antibody deficiency / idiopathische Hypogammaglobulinämie	28
	ii. Spezifischer Antikörpermangel	29
	iii. Ausgewählte monogenetische PID mit quantitativer und / oder qualitativer Störung der Antikörper	30
	c. Antikörpermangelkrankungen mit möglichem Nutzen der Immunglobulinsubstitution:	31
	i. IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA- und IgG-Subklassenmangel	31
	ii. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters	32
	d. Antikörpermangelkrankungen mit unwahrscheinlichem 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

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

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

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

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

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

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

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

Tab.2. Ziele der Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelsyndromen

- Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen
- Therapie von Infektionen und Endorganschäden
- Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität (Health-related-Quality-of-Life)
- Vermeidung von Spätschäden bzw. deren Progress
- Vermeidung von Therapiekomplicationen
- positive Beeinflussung des Krankheitsverständnisses
- psychosoziale Begleitung der Erkrankten und ihrer Familie
- Sorge für eine störungsfreie somatische und psychosoziale Entwicklung

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

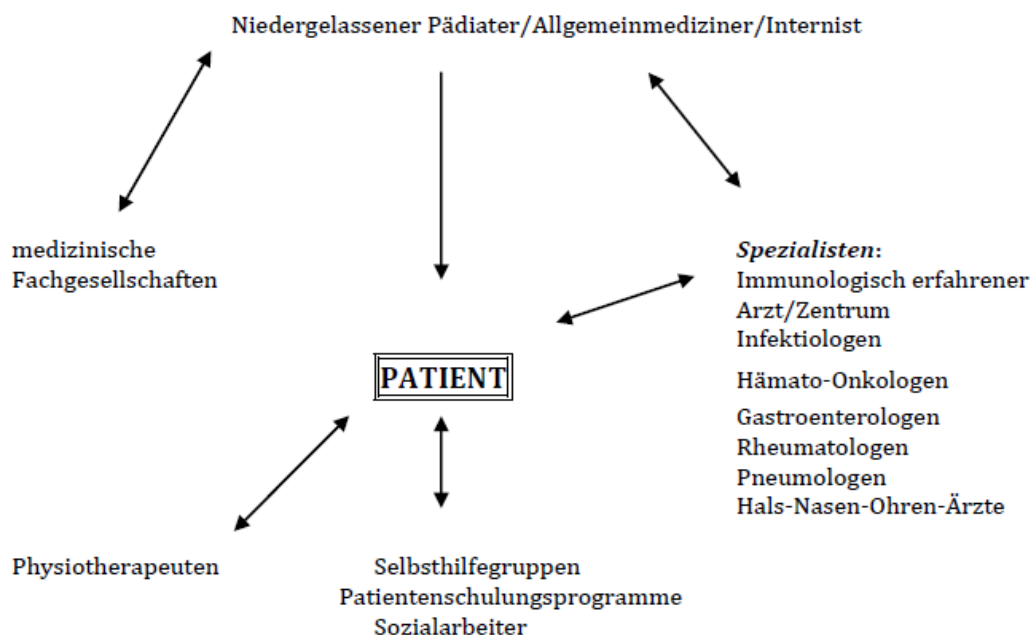


Abbildung 1: Beteiligte an der interdisziplinären Versorgung

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

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

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

Die Aktualisierung der Leitlinie umfasst folgende neue Aspekte:

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

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

II.2: Adressaten der Leitlinie:

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

II.3: Übersicht über alle Kernaussagen:

KERNAUSSAGE 1:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 2:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 3b: „Bei Patienten mit primären 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

KERNAUSSAGE 4a:

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

Expertenkonsensus: Konsens

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

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)

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 Antikörpermangelerkrankungen 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

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 Ösophagogastrroduodenoskopie und / oder Koloskopie erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 17a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 17b:

„Bei Patienten mit klinisch relevanten Bronchiektasen und häufigen Exacerbationen trotz adäquater 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

III. Methodik

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

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

(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 (SCIG OR subcutaneous immunoglobulin OR IVIG OR intravenous immunoglobulin OR immunoglobulin replacement OR gamma-globulin OR gammaglobulin OR IGIV OR immunoglobulin prophylaxis OR management OR immunoglobulin therapy OR intravenous IgG preparation OR prophylactic therapy OR immunoglobulin G replacement OR intravenous immunoglobulin therapy OR immunoglobulin substitution) NOT (HIV OR AIDS OR secondary OR cancer OR kawasaki OR lymphoma)

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

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

Suchbegriffe in PubMed für die Literatursuche zu Immunzytopenien:

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

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

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.

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 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 (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).

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

Tabelle 4: Empfehlungsgrade (www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad)

A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
0	Empfehlung offen

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

Gültigkeitsdauer:

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

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

Interessenkonflikte:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Finanzierung:

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

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 „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe	
2.	Immundysregulation „ GARFIELD “ 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	

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

Tabelle 7: Übersicht über mögliche sekundäre Ursachen von Antikörpermangelkrankungen (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.

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

IV.1.2. Wirksamkeit der Therapie:

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*

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

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 1:

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

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

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

a. Antikörpermangelkrankungen mit erwiesenem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

i. Agammaglobulinämie

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

KERNAUSSAGE 2:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

ii. Hypogammaglobulinämie mit eingeschränkter Impfantwort

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

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

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 3a:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 3b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

b. Antikörpermangelkrankungen mit wahrscheinlichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:**i. Hypogammaglobulinämie mit normaler Impfantwort und pathologischer Infektionsanfälligkeit**

Unclassified antibody deficiency (uAD) oder idiopathische Hypogammaglobulinämie: In Abgrenzung gegenüber der Diagnose CVID und anderen definierten Antikörpermangelkrankungen (selektiver IgA-Mangel, selektiver IgM-Mangel, IgG-Subklassenmangel und kombinierter IgA/IgG-Subklassenmangel) wird gemäß den aktuellen ESID Kriterien die Bezeichnung „unclassified antibody deficiency“ (uAD) verwendet (Tabelle 8c). 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.

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

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

ii. Spezifischer Antikörpermangel

Im Falle eines spezifischen Antikörpermangels (SAD: specific antibody deficiency) ist bei normaler Anzahl von B-Zellen und Serum-Immunglobulinkonzentrationen (normale Immunglobulin-Hauptklassen und IgG-Subklassen) die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper (meist Polysaccharid-Antikörper) gestört (Ambrosino et al., 1987). 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.

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

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

Gedächtnistyp	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten	Initial adäquate Impfantwort auf $\geq 50\%$ (Alter <6 Jahre) bzw. $\geq 70\%$ (Alter >6 Jahre) der Serotypen
---------------	--	--	---

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

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

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 4:

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

Expertenkonsensus: Konsens

c. Antikörpermangelkrankungen mit möglichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:**i. IgG1-3-Subklassenmangel / kombinierter IgA/IgG-Subklassenmangel**

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

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

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

KERNAUSSAGE 5:

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

Evidenzlevel: 4; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

ii. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindalters (transient hypogammaglobuliemia of infancy – THI):

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

d. Antikörpermangelkrankungen mit unwahrscheinlichem Nutzen einer Immunglobulinsubstitution:

i. Selektiver IgA-Mangel:

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

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

ii. Selektiver IgM-Mangel:

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

iii. IgG4-Subklassenmangel

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

KERNAUSSAGE 6:

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

Expertenkonsensus: Konsens

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

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

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

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

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

IV.1.4. Durchführung:

Die hier behandelten Applikationsformen und Angaben zur Therapiedurchführung beziehen sich ausdrücklich auf den Einsatz der Immunglobulinpräparate im Rahmen einer Substitutionstherapie. Davon abzugrenzen ist die Anwendung zur Immunmodulation die hier nicht berücksichtigt wird. In Deutschland stehen gegenwärtig 18 verschiedene Immunglobulinprodukte zur Auswahl von denen vier für die subkutane Applikation zugelassen sind (siehe Tabelle P im Anhang). Auf verfügbare Präparate in der Schweiz und in Österreich siehe „Arzneimittelkompendium der Schweiz“ (www.kompendium.ch) bzw. „Arzneimittelinformation für Österreich“ (www.ami-info.at). Auf europäischer Ebene erfolgt die Arzneimittelüberwachung über die „Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA/www.ema.europa.eu). Bezüglich möglicher Unterschiede der Qualitätsmerkmale wird auf die Herstellerangaben verwiesen. In den Zulassungsstudien werden jedoch meist Präparate eines Herstellers miteinander verglichen, sodass kein Präparat eines Herstellers besonders empfohlen werden kann. Alle Präparate zeigen im Rahmen von Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Infektionsrate (s. Tab. Q im Anhang).

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

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

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

SCIg (subkutane Immunglobulintherapie):

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

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

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

fSCIg (facilitated / unterstützte subkutane Immunglobulintherapie):

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

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 Immunglobulinsersatzgabe 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

Kasten 1: Talspiegel

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

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

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

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

SCIg:

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

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

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

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

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

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

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

fSCIg (facilitated SCIg):

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

Besonderheiten:

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

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

KERNAUSSAGE 11:

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

4 **Expertenkonsensus: starker Konsens**

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).

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

KERNAUSSAGE 12a:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 12b:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

KERNAUSSAGE 12c:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

5. Monitoring und Management unerwünschter Wirkungen:

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

a. Transfusionsreaktionen:

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

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

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

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

Tabelle 10: unerwünschte Wirkungen:

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

b. Hämolyse:

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

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

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

c. Anti-IgA-Antikörper:

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

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

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

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

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.

20 e. Weiteres:

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 Antikörpermangelkrankungen
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).

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

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

Kasten 2: unerwünschte Wirkungen

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

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

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

KERNAUSSAGE 13a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 13b:

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

Expertenkonsensus: Konsens

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

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

IV.2.1: Immunzytopenien bei CVID:

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

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

- In einer französischen Studie von 18 Patienten (10 Erwachsenen und 8 Kinder) mit CVID und AIHA, welche in 12 Patienten von einer ITP begleitet wurde, zeigten 13/16 Patienten (81%) ein initiales Ansprechen auf die alleinige Steroidgabe (durchschnittlich 1 mg/kgKG Prednisolon für mindestens 3 Wochen). Beide Patienten mit kombinierter Gabe von Prednisolon (1 Pat. mit Prednisolon p.o. und 1 Pat. mit Methylprednisolon i.v.) und hoch dosierter Immunglobulintherapie (1-2g/kgKG) zeigten eine Remission. In vier Patienten wurden wegen Therapie-refraktärer Verläufe weitere Immunsuppressiva verwendet (Azathioprin (n: 3); Cyclophosphamid (n: 1); Danazol (n: 2); Ciclosporin (n: 1); Vincristin (n: 1); Rituximab (n: 2)). Unter diesen Medikamenten wurden 4 schwere zur Hospitalisierung führende Infektionen bei je zwei Patienten unter Azathioprin bzw. unter Ciclosporin beobachtet. Nach 2-jähriger Therapie mit Azathioprin kam es in einem Fall zur Entwicklung eines Lymphoms (Seve et al., 2008). Die Daten zur Splenektomie werden gesammelt weiter unten dargestellt.
- In einer retrospektiven Studie von 21 Patienten (14 Erwachsenen und 7 Kinder) mit CVID und ITP (davon 7 Fälle von begleitender AIHA und 5 Fälle von begleitender Autoimmun-Neutropenie) erhielten 13 Patienten als Erstlinientherapie Steroide (12 Patienten Prednisolon p.o. bzw. 1 Patient Methylprednisolon i.v.) und jeweils 2 Patienten hochdosiert IVIg alleine oder in Kombination mit Prednisolon p.o.. 6/13 Patienten hatten nach einem mittleren Follow-up von 139 Monaten eine anhaltende partielle Antwort. Als Zweit- und Drittlinientherapie sowie folgende Behandlungen kamen Steroide (n: 11), Azathioprin (n: 5), Danazol (n: 4), Vincristin (n: 2), Cyclophosphamid (n: 2), Interferon gamma und Plasmapherese (n:1) und Splenektomie (n: 6) zum Einsatz. Unter Azathioprin wurde eine fatal verlaufende Infektion beobachtet. Zwei Patienten entwickelten unter Danazol eine toxische Hepatitis. Unter Vincristin kam es in einem Fall zur Entwicklung einer schweren Polyneuropathie (Michel et al., 2004).
- In der Studie von Wang & Cunningham-Rundles wurde retrospektiv der klinische Verlauf von 35 Patienten (20 Erwachsene und 15 Kinder) mit Immunzytopenien beschrieben (ITP (n: 15); AIHA (n: 9); Evans Syndrom (n: 11). In der Gruppe der ITP Patienten erhielten 6/15 eine Erstlinientherapie mit Steroiden (nur Steroide (n: 5); Steroide und IVIg (n: 1), wovon für 4 Patienten kein erneute ITP-Episode beschrieben wurde. In der Gruppe der Patienten mit AIHA wurden 7/9 mit Steroiden behandelt, in einem Patienten entwickelte sich eine erneute AIHA. Bei den Patienten mit Evans Syndrom wurden 6/11 nur mit Steroiden behandelt. Bei drei Patienten kam es zu einem Rezidiv der ITP, der AIHA oder beiden. Es liegen keine genauen Angaben über die jeweilige Therapieformen (Dosis und Dauer) vor. Da die Studie auch keine Angaben über die mediane Follow-up Zeit angibt, sind die Daten zur Dauer der Remission nicht gut mit den beiden o.g. Studien zu vergleichen (Wang & Cunningham-Rundles, 2005).
- In einer neueren retrospektiven Multizenter-Studie wurde der Effekt und die Sicherheit von Rituximab bei insgesamt 33 Patienten (29 Erwachsene und 4 Kinder) mit 34 Episoden von Immunzytopenien (ITP (n: 22); AIHA (n: 5); Evans Syndrom (n: 7) und CVID untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten hatten in der Vergangenheit 2-6 vorherige Therapien

wegen der Immunzytopenie erhalten. Rituximab wurde überwiegend (in 31/33 Fällen) in der Standarddosis von 375mg/m² wöchentlich für 4 aufeinanderfolgende Wochen verabreicht. Zwei Patienten erhielten jeweils 1g Rituximab am Tag 1 und 15. Ein Patient erhielt nur eine Gabe von 375mg/m², da die weitere Therapie infolge einer schweren Panzytopenie abgebrochen werden musste.

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

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

Splenektomie:

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

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

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

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 14a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 14b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.2.2: Pulmonale Manifestationen:

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

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 Antikörpermangelerkrankungen 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).

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).

31 b) Interstitielle Lungenerkrankungen:

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:

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

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

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

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

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

In einer Fallserie von 7 Patienten mit GLILD und CVID wurde die kombinierte Therapie von Azathioprin (1-2mg/kgKG für 18 Monate) und Rituximab (375mg/m² wöchentlich für 4 Wochen mit Wiederholung alle 4-6 Monate für insgesamt 12-16 Gaben) gegeben, nachdem eine vorherige Steroidtherapie ohne klinisches Ansprechen verblieben war (Chase et al., 2013). Es zeigte sich bei allen Patienten eine bildgebende Verbesserung (HR-CT Score) sowie eine Verbesserung der FEV-1 und der FVC. Einschränkend ist zu der Studie zu bemerken, dass lediglich ein Patient (#5) eine deutlich eingeschränkte TLC und DLCO vor Therapie hatte, während bei den anderen 6 Patienten die TLC-Werte > 80% der Norm lagen. Es wurden zwei weitere Fälle mit Therapieansprechen unter Rituximab und Azathioprin berichtet (Pathria et al. 2016; Moctezuma et al., 2017), ebenso wie das Ansprechen unter dem Kombinationsregime mit Rituximab und MMF (Jolles et al., 2017).

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

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

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 pulmonologische 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 ansprachen, 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

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

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

IV.2.4: Weitere Manifestationen:

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

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

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

KERNAUSSAGE 16a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 16b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

IV.2.5: Therapie ausgewählter monogenetischer Erkrankungen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c) LRBA-Defizienz: LRBA-Defizienz (LPS-responsive beige-like anchor protein): Autosomal-rezessiver Erbgang (Lopez-Herrera et al., 2012). Neben pathologischer Infektionsanfälligkeit ist das Krankheitsbild vor allem durch Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation und Enteropathien (chronisch entzündliche Darmerkrankungen geprägt). In der größten Kohortenstudie befanden sich 7/17 (41%) unter regelmäßiger Immunglobulinsubstitution (Gamez-Diaz et al., 2016). Insgesamt wurden 22 Patienten beschrieben (Gamez-Diaz et al., 2016). In der Behandlung der Patienten kamen diverse Immunsuppressiva zum Einsatz (Steroide 39%, MMF 22%, Abatacept 15%, Sirolimus 11%, Budesonid 11%). Es wurden keine Daten über das Therapieansprechen publiziert, so dass aus dieser Arbeit keine entsprechenden Empfehlungen abgeleitet werden können. Lo et al. konnten 2015 bei drei Patienten mit LRBA Defizienz eine deutliche klinische Besserung unter der Therapie mit Abatacept beobachten (Lo et al., 2015). Aufgrund dieser Beobachtung und weiterer Arbeiten konnte gezeigt werden, dass LRBA den Transport und das Recycling von CTLA4 auf der Zelloberfläche mit kontrolliert. Azizi et al. beobachteten eine klinische Besserung der Enteropathie bei vier Patienten mit LRBA-Defizienz unter der Therapie mit Sirolimus (Azizi et al., 2017). Es wurde die Daten von 12 Patienten mit LRBA-Defizienz nach Stammzelltransplantation berichtet (Seidel et al., 2018). Von der 8 überlebenden Patienten konnten 6 ohne weitere Immunsuppression betreut werden.

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

IV.3.1: Weitere Maßnahmen – Therapie mit Antiinfektiva:

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

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

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

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

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

Voraussetzung für die Einleitung einer Antibiotikaprophylaxe sollte der klar dokumentierte Nachweis rezidivierender bakteriellen Infektion sein.

Auch für den Einsatz von Antibiotika in der akuten Phase der Infektion liegen keine randomisierten klinischen Studien für Patienten mit Antikörpermangelkrankungen vor. Patienten mit Antikörpermangelsyndromen sollten in Abhängigkeit von der klinischen Situation (Schwere, Infektionslokalisation, bekannte Erregerpersistenz) umgehend bereits bei Infektionsverdacht therapiert werden. Dies umfasst in der Regel eine antibakterielle Therapie, die *Streptococcus pneumonia* und *Haemophilus* erfasst, kann aber je nach klinischem Bild und Information zu früheren Infektionen und Infektionserregern auch eine antivirale, antimykotische oder antiparasitäre Therapie beinhalten. Milde Infektionen bedürfen keiner sofortigen Antibiotikatherapie. Es sollten stets eine ergänzende Laboruntersuchung und mikrobiologische Erregerdiagnostik angestrebt werden. Zu erwägen ist der Versuch einer Sekundärprophylaxe bei rezidivierenden Infektionen mit identischem Erreger (Erregerpersistenz mit klinischen Rezidiven) trotz adäquater Immunglobulinsubstitution. Hier sollte Rücksprache mit einem infektiologisch erfahrenen Arzt erfolgen und der Nutzen gegenüber Nachteilen (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Kosten) individuell abgewogen werden.

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

KERNAUSSAGE 17a:

1 „Kommt es bei primären Antikörpermangelerkrankungen trotz Immunglobulinersatztherapie zu
2 bakteriellen Infektionen, soll eine kalkulierte ggfs. 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 spezifischen 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).

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

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

IV.3.3: Atemphysiotherapie / Physiotherapie / Inhalative Therapie:

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 18a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 18b:

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

Evidenzlevel: 1; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

IV.3.4: Weitere supportive Maßnahmen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KERNAUSSAGE 19:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

KERNAUSSAGE 20:**„Eine strukturierte Patientenschulung sollte erfolgen.“****Expertenkonsensus: starker Konsens****V. Forschungsbedarf: Offene Fragen und zu erhebende Daten:**

Aus den im Rahmen der Leitlinienerstellung und –aktualisierung identifizierten Daten wird deutlich, dass für eine Reihe von primären Antikörpermangelerkrankungen 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 Antikörpermangelerkrankung 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
- 10 interstitial lung disease)
- 11 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

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

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

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

Abbildung 2: Methodologie Checkliste gemäß SIGN für kontrollierte Studien.

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
Before completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 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. 	
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	
In a well conducted RCT study...	
Does this study do it?	
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	Notes. 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.

		Methodology Checklist 3: Cohort studies	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
Before completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> 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. 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.. 			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.			
Section 1: Internal validity			
In a well conducted cohort study:			Does this study do it?
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ⁱ	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. ⁱⁱ	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. ⁱⁱⁱ	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. ^{iv}	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. ^v	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. ^{vi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
ASSESSMENT		
1.7	The outcomes are clearly defined. ^{vii}	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. ^{viii}	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. ^{ix}	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. ^x	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. ^{xi}	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. ^{xii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. ^{xiii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided? ^{xiv}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? ^{xv}	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	Notes. 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
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 vs. 0,4/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.
----------------------	--------------------------	--------------------------	----	---	--------------------	--------------------------	--	---	--

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 IMIg	21 (49%)	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMIg 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 IMIg	0%	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMIg 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 Pneumonie-Rate 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 Tabelle B: Evidenztabelle zur Kernaussage 3a

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 vs. 0,4/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.

Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 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 (+)	PC (cross-over Studie) Level 3 (+)
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

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.
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 IMIg 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 IMIg) 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 IMIg	21 (49%)	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMIg 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 IMIg	0%	IVIg mit 300mg/kg KG/Monat für 12 Monate	Siehe Intervention	Krankheitstage und Tage mit Antibiotikatherapie	Unter IVIG im Vergleich zur vorherigen IMIg 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 (≥ 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.
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 $> 4\text{-}5\text{g/l}$	keine	Infektionsrate.	Rückgang der Rate schwerer und recurrierender 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
----------	--	---	---------------	--------------	-----------	--------------	---------------	-----------	------------------------------

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

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-Matuszkie wicz 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 Krankenaustage (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.

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

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.
Abrahami 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
Observational studies (Prüfung der Methodologie gemäß SIGN Checkliste 3):									
Speckmann et al, 2016	Prospektive Kohortenstudie, Multicenter, Beobachtungsstudie Level 3 (+)	51 Patienten	0%	Stammzell-transplantation	Nicht transplantierte Patienten	Überleben Heilung	Bisher können weder genetische Ursache noch basale T-zelluläre Parameter den Nutzen einer Stammzell-transplantation für Patienten mit kombiniertem Immundefekt individuell vorhersagen	Neben Infektionen durch Eitererreger traten in 12% der Patienten Virusinfektionen auf und 51% zeigten Immun-dysregulationen.	Die alleinige IgG-Substitution ist für die meisten Patienten mit kombiniertem T/B-Zell-Defekt nicht ausreichend.
Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:									
De la Morena et al, 2017	Kohortenstudie, Beobachtungsstudie, multicenter, retrospektiv	179 Patienten, 67 transplantiert, 109 nicht transplantiert	nicht zutreffend	Stammzell-transplantation versus Immunglobulingabe und antibiotische Prophylaxe	keine	Überleben nach Diagnosestellung – ohne und nach Stammzell-transplantation	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. Mycobakterieninfektion 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 Immunsregulation 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 Immunsregulation 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 Übersichtsarbeit 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 vs. 0,4/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 panhypogammaglobulinemia)	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 Krankenhausstauungen.	Rückgang der Krankenhaustage (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
Beobachtungsstudien oder retrospektive Fallserien ohne Notwendigkeit der Prüfung der Methodologie gemäß SIGN:									
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 CVID 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 Tabelle G: Evidenztabelle zur Kernaussage 12a und 12b

12

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):									

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, Fehltag 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.

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
--------------------------	---------------------------------------	--	--------	---	--------------------	----------------	--	--	--

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.
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 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 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.
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 niedriger 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 I: Übersicht der publizierten Fälle / Fallserien zu Immunzytopenien 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, Depakotone	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 st line Therapie (OR: 83%)	Splenektomie als 2 nd 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 immunocytopenias	Kleine Fallzahl.
	Level 4					

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

Tabelle J: Zulassungsstatus der Medikamente zur Behandlung der ITP. Adaptiert von Matzdorff et al., 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
Cyclosporin	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
Romiplostim	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)

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 (≥ 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 Bronchiektasen und primären Antikörpermangelkrankungen vor.	Systematische Reviews; PICO Format

		<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>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>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

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

Intervention	n	Art der pulmonalen Läsion	Outcome	Autor & Jahr
Monotherapien				
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%)	Bucciol 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
Kombinationstherapien				
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

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

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

Intervention	n	Lokalisation	Outcome	Autor & Jahr
		kutan		
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
		viszeral		
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%) OR: 32/54 (59%)	
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

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

Tabelle N: Studien zu unerwünschten Wirkungen der Immunglobulintherapie

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;	Intrinfusion 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; SClg was initiated after premedication with hydrocortisone 2-5mg/kg, 400mg/ kg/month weekly	Two severe reactions on SClg, 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 (Gamimune) 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 (Gamimune- N) maximum rate 0,1ml(0,5mg)/kg/min vs. reduced-alkylated IVIg pH 6,8 (Gamimune) §	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	Alphaglobin versus Sandoglobulin or Gamimune-N ; 6 month Alphaglobulin in accordance to previous dose, crossover	Alphaglobulin equivalent
Schiff et al., 1997	RCT	CVID=17; XLA=7; HlgM=1; Nezelof-syndrome=1; Hyper-IgE=1	27	Ongoing IVIg with Sandoglobulin (n=17), Gamagard (n=49) or Gamimune (n=4); crossover between new preparation Intraglobin F for 6 months or previous preparation; dose according to previous dose (300-400mg/ kgKG/21-28 days)	Efficacy, tolerability and safety of Intraglobin F equivalent
Ballow et al., 2003	RCT	PID	40	Three doses of IGIV-C 10% (Gamunex) or IGIV-SD 10%; crossover	Efficacy, tolerability and safety equivalent
Roifman et al., 2003	RCT	CVID=90; Hypogammaglobulinemia=55; others=2	172	Ongoing IVIg; 9 months IVIg-SD 10% (Gamimune) or new IVIg-C (Gamunex 10 %), 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 Flebogamma 5% 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 Octagam 5% 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 Flebogamma 10% vs. Flebogamma 5% 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 KIOVIG 10%* ; 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 GAMMAGARD LIQUID 10%* 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; Flebogamma 5% DIF for 12 months	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products
Berger et al., 2007	PC	PID	42	Ongoing IVIg treatment; Carimune NF liquid 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 Privigen 10% 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 Flebogamma DIF 5% 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 Flebogamma DIF 10% 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 Intratect 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 Hizentra 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 Hizentra 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; SClg: 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
Beriglobin (160mg/ml) Injektionslösung	16%	s.c., i.m.	95%	1,7 mg/ml	10ml/h – 22ml/h
Cuvitru (200mg/ml) Infusionslösung	20%	s.c.	98%	0,28mg/ml	20ml/Injektionsstelle
Flebogamma DIF 10% (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
Flebogamma DIF 5% (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	97%	0,05 mg/ml	0,6-1,2 ml/kgKG/h, max. 6 ml/kgKG/h
Gammagard S/D (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
GAMMANORM (165mg/ml) Injektionslösung	16,5%	s.c., i.m.	95%	0,08 mg/ml	10ml/h/Pumpe, max. 20ml/h/Pumpe, max. 40ml/h
Gamunex 10% (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	98 %	0,084 mg/ml	0,6 – 8,4 ml/kgKG/h
Hizentra (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
Hyqvia (100mg/ml) Infusionslösung	10%	s.c.	98%	0,14 mg/ml	Hyaluronidase: max. 120ml/h Immunglobuline: max. 300ml/h

Ig Vena (50g/l) Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,05mg/ml	Initial 0,46 – 0,92 ml/kgKG/h; max. 1,85ml/kgKG/h
Intratect (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	96%	2 mg/ml	1,4 bis 1,9 ml/kgKG/h
IQYMUNE (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	95%	0,028 mg/ml	Max. 6ml/kg/h
KIOVIG 100mg/ml Infusionslösung	10%	i.v.	98%	0,14 mg/ml	0,5 bis 8ml/kgKG/h
OCTAGAM 10% Infusionslösung	10%	i.v.	95%	0,4 mg/ml	0,6-1,2ml/kgKG/h, bis 7,2 ml/kgKG/h
OCTAGAM 5% Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,2 mg/ml	1 bis 5ml/kgKG/h
Pentaglobin (50mg/ml)	5%	i.v.	95%	6 mg/ml	NG und Sgl: 1,7ml/kgKG/h, Kinder und Erw: max 15ml/kgKG/h
Privigen 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
Subcuvia 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	Serumimmunglobuline	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%					

	Unbekannt	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	
	XL- ATP6AP1	ATP6AP1-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Leukopenie, Hepathopathie, Kupfer und Coeruloplasmin erniedrigt	Jansen et al., 2016
	AR-CD19	CD19-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Van Zelm et al., 2016
	AR-CD20	CD20-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Kuijpers et al., 2010
	AR-CD21	CD21-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Thiel et al., 2012
	AR-CD27	CD27-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	EBV-assoziierte Lymphoproliferation	van Montfrans et al., 2012
	AR-CD81	CD81-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Autoimmunzytopenie, Glomerulonephritis	van Zelm et al., 2010
	AD-CTLA4	CTLA4-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	Rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation, Autoimmunzytopenie	Kuehn et al., 2014 Schubert et al., 2014
	AR-MOGS	Mannosyl-oligosaccharde glucosidase Defizienz	Schwerer Antikörpermangel	Schwere neurologische Symptome	Sadat et al., 2014
	AR-ICOS	ICOS-Defekt	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen, Lymphoproliferation, Psoriasis	Grimbacher et al., 2003
	AD-IKZF1	IKAROS-Defizienz	Hypogammaglobulinämie	rekurrende Infektionen	Goldmann et al., 2012 Kuehn et al., 2016
	AR-IL21		Hypogammaglobulinämie	Inflammatory bowel disease Cryptosporidiosis	Salzer et al., 2014
	AD-IRF2BP2		Hypogammaglobulinämie, fehlendes IgA	rekurrende Infektionen, Autoimmunität	Keller et al., 2016
	AR-LRBA		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, Trichorrhesis 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>				
	UNG	UNG Defizienz	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Lymphadenopathien	Imai et al., 2003
	XL-CD40L	HIGM I	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Cryptosporidien	Korthauer et al., 1993
	AR- CD40	HIGM III	IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Rekurrierende Infektionen, Cryptosporidien	Ferrari et al., 2001
	AR-INO80		IgG und IgA vermindert, IgM normal oder erhöht	Schwere bakterielle Infektionen	Kracker et al., 2015
	AR-MSH6		IgG und IgA normal oder leicht vermindert, IgM normal oder leicht erhöht	Positive (Familien)anamnese für maligne Erkrankungen	Gardès et al., 2012
	IKBKG	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					
	unbekannt	Selektive IgA Defizienz	Sehr niedriges bis fehlendes IgA, alle anderen Isotypen und IgG-Subklassen normal	Meist asymptomatisch, rekurrende Infektionen, leicht erhöhte Rate für Autoimmunität	
	unbekannt	Transiente Hypogammaglobulinämie des Kindesalters	IgG und IgA vermindert, normale Impfantworten	Meist asymptomatisch	
	unbekannt	IgG-Subklassenmangel mit IgA-Defizienz	IgA- und IgG-Subklassen vermindert	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	unbekannt	Isolierter IgG-Subklassenmangel	Ein oder mehrere IgG-Subklassen vermindert, vereinzelt fehlende Impfantwort	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	unbekannt	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-Schwerketten	IgG-Subklassen, IgA nicht meßbar, oft fehlendes IgE	Meist asymptomatisch oder rekurrende Infektionen	
	IGKC	Kappa-Leichtkettenmangel	Fehlende kappa Leichtketten	Asymptomatisch	
	unbekannt	Selektive IgM Defizienz	Vermindertes IgM	Oft asymptomatisch, rekurrende Infektionen	

Erhöhte Anzahl naiver B-Zellen	AD- <i>CARD11</i> (gain of function)	BENTA Syndrom (B-cell expansion with NF-κB 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. 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 ¹ , 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 Blutspendedien st, Amgen, ÄK Berlin	Novartis/Thie me	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