

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet

AWMF-Register Nr.

112-001

Klasse:

S2k

## Leitlinie

### „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren

Symptomen von primären Immundefekten –

**Autoren:** Susan Farmand<sup>1</sup>, Ulrich Baumann<sup>2</sup>, Horst von Bernuth<sup>3</sup>, Michael Borte<sup>4</sup>, Stephan Borte<sup>5</sup>, Kaan Boztug<sup>6</sup>, Elisabeth Förster-Waldl<sup>7</sup>, Karsten Franke<sup>8</sup>, Pirmin Habermehl<sup>9</sup>, Fabian Hauck<sup>10</sup>, Petra Kapaun<sup>11</sup>, Gerd Klock<sup>12</sup>, Johannes Liese<sup>13</sup>, Reinhard Marks<sup>14</sup>, Rainer Müller<sup>15</sup>, Tim Niehues<sup>16</sup>, Ulrich Sack<sup>17</sup>, Ilka Schulze<sup>18</sup>, Volker Schuster<sup>19</sup>, Klaus Schwarz<sup>20</sup>, Harald Renz<sup>21</sup>, Klaus Warnatz<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>23</sup>, Torsten Witte<sup>24</sup>, Stephan Ehl<sup>25</sup>

**Koordination der Leitlinie:** Susan Farmand, Stephan Ehl

**Federführende Fachgesellschaften:** API und DGfI

<sup>1</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Astrid Lindgrens Children's Hospital, Karolinska University Hospital and Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>2</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover. <sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin. <sup>4</sup>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig. <sup>5</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie; ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig and Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Externer Experte; Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich. <sup>7</sup>AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Wien, Österreich. <sup>8</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Siegen. <sup>9</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim. <sup>10</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Immundefektambulanz und Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München. <sup>11</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, Hamburg. <sup>12</sup>dsai, Regionalgruppe Frankfurt; Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern. <sup>13</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Würzburg. <sup>14</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Freiburg. <sup>15</sup>Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Dresden. <sup>16</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld. <sup>17</sup>Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V.; Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Leipzig. <sup>18</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; KiJuMed-Praxis, Bern, Schweiz. <sup>19</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig. <sup>20</sup>Externer Experte; Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm. <sup>21</sup>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin; Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Marburg. <sup>22</sup>Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Freiburg. <sup>23</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung. <sup>24</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover. <sup>25</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Sektion für Pädiatrische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg.

## Einleitung

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2015 in 9 Gruppen eingeteilt werden (s. Anhang, International Union of Immunological Societies (IUIS) classification 2015). Die übergeordneten Sammelbegriffe SCID, CID, CVID, HIGM, HIES, VEO-IBD, XLP etc. sind klinisch hilfreich, um einen Immundefekt primär einzugrenzen, sollten aber durch eine molekulare Diagnosestellung ergänzt werden. Diese erlaubt nicht nur eine bessere Prognoseabschätzung und genetische Beratung, sondern ist zunehmend auch die Grundlage zur Anwendung spezifischer Therapiekonzepte.

Primäre Immundefekte zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu Prävalenzen der mittlerweile fast 300 verschiedenen, meist molekulargenetisch definierten Immundefekte fehlen [1]. Inzidenzen und Prävalenzen zu primären Immundefekten variieren je nach Region und Bevölkerung deutlich. Auch wenn Antikörpermangelkrankungen insgesamt dominieren, so findet sich z.B. in Gesellschaften mit hoher Rate an konsanguinen Ehen eine erhöhte Prävalenz von autosomal-rezessiv vererbten primären Immundefekten [2] [3]. Da es sich in der Regel um retrospektive Untersuchungen an einzelnen Zentren handelt, kann die tatsächliche Häufigkeit jedoch nur geschätzt werden [4]. Verlässlicher sind z.B. Daten aus dem Neugeborenen-Screening auf SCID in den USA, die zeigen, dass ein SCID dort mit einer Inzidenz von 1:58 000 wesentlich häufiger auftritt als bisher angenommen wurde [5]. Aus Daten aus den USA wird die Prävalenz für einen klinisch relevanten Immundefekt zwischen 1:1200 und 1:2000 geschätzt [6]. Basierend hierauf folgerten epidemiologische Berechnungen, dass in Europa ca. 600 000 Menschen einen primären Immundefekt aufweisen [7]. 2014 waren im Patientenregister der *European Society for Immunodeficiencies* (ESID-Register) allerdings nur 19355 Patienten registriert [8].

Die mittlere Zeitverzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung lag in einer amerikanischen Studie bei 4,7 Jahren, wobei ein höheres Alter bei Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war [9]. Durch zunehmende Aufklärung über primäre Immundefekte zeigt sich in den letzten Jahren in vielen Ländern eine erhöhte Diagnoserate sowie eine etwas rückläufige diagnostische Verzögerung zwischen Manifestation und Diagnosestellung [10] [11]. Die verkürzte diagnostische Latenz betrifft jedoch v.a. Immundefekte, die sich überwiegend mit Infektionsanfälligkeit manifestieren. Immundefekte mit Immundysregulation als Hauptsymptom oder mit Manifestation im Erwachsenenalter, insbesondere ein variables Immundefektsyndrom (CVID), werden weiterhin oft erst nach mehreren Jahren als Immundefekte erkannt [11] [12] [13]. Eine Studie an 2212 CVID-Patienten im ESID-Register zeigt, dass das Sterberisiko mit jedem Jahr diagnostischer Verzögerung um 1,7% steigt [13]. Es gibt keine Daten darüber

wie viele Menschen in Deutschland an einem primären Immundefekt leiden. Im 2009 etablierten deutschen PID-Register waren 2012 jedoch nur 1368 Patienten erfasst [14]. Es fand sich insbesondere für CVID eine unverändert lange diagnostische Zeitverzögerung von 4 Jahren. Eine frühzeitige Diagnosestellung hingegen ermöglicht eine rechtzeitige Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen und fördert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [15].

Um die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland zu erhöhen und damit die erhebliche Morbidität und Mortalität der Patienten zu verringern, wurde im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) im Jahr 2011 eine interdisziplinäre S2k Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten erstellt. Bei der vorliegenden Version handelt es sich um eine Überarbeitung aus dem Jahr 2017 (Langversion). Es wurde darüber hinaus eine praxistaugliche Kurzversion erstellt.

Das Ziel der 2. Auflage dieser Leitlinie ist es, die Diagnoserate in Deutschland weiter zu erhöhen und insbesondere Ärzten ohne immunologischen Schwerpunkt gebündelte Hintergrundinformationen und Empfehlungen zur Diagnostik von primären Immundefekten zur Verfügung zu stellen.

## **Methodik**

Die Erstversion der Leitlinie basiert im Wesentlichen auf Expertenmeinungen gestützt auf bereits verfügbare Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und anderen Ländern, ergänzt durch Daten aus Studien, die die getroffenen Kernaussagen unterstützen (Evidenzgrad III). Da keine systematische Evidenzbasierung möglich war, entstand eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativer Entwicklergruppe und strukturierter Konsensusfindung (S2k). Bei der Überarbeitung im Jahr 2016/17 wurde das Evidenzniveau erneut überprüft. Es zeigte sich, dass weiterhin keine randomisierten, kontrollierten Studien zu den Fragestellungen der Leitlinie zur Verfügung standen. Die Inhalte der Leitlinie wurden einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche ohne Evidenzbewertung unterworfen und neue internationale Leitlinien wurden hinsichtlich ihrer Empfehlungen evaluiert. Darüber hinaus wurden innerhalb der Autorengruppe neue Schlüsselfragen identifiziert und ebenfalls systematisch erarbeitet. An der Leitlinienüberarbeitung waren Vertreter von 18 Fachgesellschaften, Vereinen und Verbänden beteiligt (siehe Anhang).

Der nominale Gruppenprozess zur Konsensfindung [16] [17] fand im Januar 2017 statt und wurde von Herrn PD Dr. Tobias Weberschock moderiert. Herr Weberschock ist von der

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) (AWMF) als Leitlinienberater zertifiziert. Nach der Konferenz wurde das Manuskript erneut überarbeitet und mehrfach innerhalb der Autorengruppe zirkuliert. Weitere Details zur Erstellung der Leitlinie und dem genauen Ablauf des Konsensusprozess finden sich im Leitlinienreport.

Die einzelnen Kernaussagen wurden mit unterschiedlicher Konsensusstärke verabschiedet (Klassifikation der Konsensusstärke siehe Tabelle 1). Neben der inhaltlichen Aussage wurden vor allem unterschiedliche sprachliche Formulierungen und Gewichtungen dem Konsensusprozess unterworfen. Die unterhalb jeder Kernempfehlung angegebene Konsensusstärke bezieht sich auf die jeweilige Kernempfehlung in der vorliegenden Formulierung. Die männliche Form „Arzt“ bezieht sich auf Ärztinnen und Ärzte.

**Tabelle 1:** Klassifikation der Konsensusstärke [\[18\]](#)

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmer

Durch die Bildung einer interdisziplinären Gruppe mit Mitgliedern unterschiedlicher Fachgesellschaften, Vereinigungen und Verbänden, sowie die Durchführung eines formalen Konsensusverfahrens mit externer Moderation sollte die redaktionelle Unabhängigkeit gewährleistet und möglichen Interessenskonflikten entgegengewirkt werden (Angabe der Interessenskonflikte sowie Bewertungsstrategie siehe externe Tabelle und Leitlinienreport).

**Zielgruppe der Leitlinie:** Kinderärzte, Internisten, Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte

**Gültigkeitsdauer der Leitlinie:** 3 Jahre

**Verantwortlich für die Überarbeitung der Leitlinie:** Dr. med. Susan Farmand, Prof. Dr. med. Stephan Ehl

## 1. Pathologische Infektionsanfälligkeit als Leitsymptom von primären Immundefekten

Eine pathologische Infektionsanfälligkeit ist meist das führende Symptom eines primären Immundefekts. Die Abgrenzung zur physiologischen Infektionsanfälligkeit ist schwierig, da keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vorliegen, welche Anzahl, welche Art und welcher Verlauf von Infektionskrankheiten als normal zu bezeichnen ist. Die am häufigsten zitierten Daten zur physiologischen Häufigkeit von Infektionserkrankungen stammen aus einer prospektiven Kohortenstudie zur Häufigkeit von Atemwegsinfekten, die über 11 Jahre und 5363 Personenjahre im Ort Tecumseh im Staat Michigan, USA [19] durchgeführt wurde. Im Alter von 0-4 Jahren betrug die Infektionshäufigkeit im Mittelwert 4,9/Jahr, im Alter von 5-19 Jahren 2,8/Jahr, im Alter von 20-39 Jahren 2,2/Jahr und im Alter über 40 Jahre 1,6/Jahr. Die 1993 veröffentlichte Studie zeigt, dass die physiologische Infektionsanfälligkeit altersabhängig ist und daher auch die pathologische Infektionsanfälligkeit für Kinder und Erwachsene unterschiedlich definiert werden muss. Größere prospektive, epidemiologische Untersuchungen zur physiologischen Infektionshäufigkeit, die über Atemwegsinfekte hinausgehen, liegen nicht vor. Die Beeinflussung der Infektionshäufigkeit durch zahlreiche weitere Faktoren wie soziale Strukturen, Familiengröße oder Besuch einer Kindertagesstätte [20] [21] erschweren es, einen oberen Grenzwert für die physiologische Infektionshäufigkeit anzugeben.

## 2. „ELVIS“ als Akronym für eine pathologische Infektionsanfälligkeit

Im Jahr 2010 wurden von einer deutschen Expertengruppe Parameter zur Charakterisierung einer pathologischen Infektionsanfälligkeit unter dem Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme) zusammengefasst [22]. Verschiedene Studien und internationale Empfehlungen aus den letzten Jahren stützen inhaltlich diese Definition [21] [23].

Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit können Infektionen durch opportunistische **Erreger** sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, wie z.B. eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* oder CMV, eine Candida-Sepsis, eine Darminfektionen und/oder Gallenwegsinfektionen durch Cryptosporidien oder Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) [24] [25] [26] [27] [28]. Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern wie z.B. Pneumokokken oder Herpes-simplex-Viren können auf einen primären Immundefekt hinweisen [29]. Wiederholten Infektionen mit mikrobiologisch verwandten Erregern (z.B. bekapselte Bakterien) kann eine spezifische pathologische Infektionsanfälligkeit zugrunde liegen. Die isolierten Erreger können bereits einen ersten Hinweis auf den zugrunde liegenden Immundefekt liefern (siehe Tabelle 2)

Die **Lokalisation** der Infektion kann ein Hinweis für eine pathologische Infektionsanfälligkeit sein. Im Allgemeinen lassen *monotope* Infektionen eher an anatomische Ursachen, *polytope* Infektionen hingegen eher an eine systemische Abwehrschwäche denken. Eine pathologische Infektionsanfälligkeit kann auch durch *atypische* Lokalisationen von Infektionen, z.B. ein Hirnabszess durch *Aspergillus* spp. oder ein Leberabszess durch *S. aureus* charakterisiert sein [30] [31].

Der protrahierte **Verlauf** von Infektionen oder ein unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit [32]. So berichtet z.B. eine systematische Literaturanalyse zur persistierenden, chronischen Rhinosinusitis, dass bei bis zu 50% der Patienten, die auf adäquate Therapie nicht ansprachen, letztlich ein primärer Immundefekt vorlag [33]. Zu ungewöhnlichen Verläufen von Infektionserkrankungen gehören auch Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, die nach Lebendimpfungen (z.B. BCG-Impfung, MMR-, Varizella- oder Rotavirus-Impfung) auftreten können [34] [35] [36] [37].

Schließlich kann der Schweregrad (die **Intensität**) von Infektionserkrankungen Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sein [38]. Mit dem Begriff „Major-Infektionen“ werden hierbei Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis und invasive Abszesse von sogenannten „Minor-Infektionen“, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis und oberflächliche Hautabszesse, unterschieden. Major-Infektionen erfordern in der Regel eine intravenöse, antibiotische Therapie. Auch wenn das Auftreten von Major-Infektionen bei primären Immundefekten überwiegt, so können auch persistierende oder über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen Ausdruck eines primären Immundefekts sein [39] [40].

Die Anzahl der Infektionen (die **Summe**) wird gerade von den Betroffenen bzw. Patienteneltern oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalendarer beträchtliche Unterschiede bestehen können. Infektionen sind hierbei von Fieberschüben ohne Fokus oder infektionsähnlichen Symptomen (z.B. bei obstruktiven Bronchitiden) zu unterscheiden. Rezidivierende Infektionen können ein wesentliches Charakteristikum von Patienten mit primären Immundefekten sein. Wie oben erwähnt, ist die Angabe von Schwellenwerten, über denen eine pathologische Infektionshäufigkeit vorliegt, problematisch.

**Kernempfehlung 1:** Pathologische Infektionsanfälligkeit ist charakterisiert durch **Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS)**. Hierbei sollte auch die Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts initiiert werden.

## Konsens



**Tabelle 2:** Markerpathogene für ausgewählte primäre Immundefekte

Markerpathogene	Klinischer Phänotyp (Beispiele)	Auswahl möglicher assoziierter primärer Immundefekte	Ref.
Intrazelluläre Erreger wie z.B. attenuierte Mykobakterien (BCG), nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), Salmonellen, <i>Listeria monocytogenes</i>	Disseminierte mykobakterielle Infektion, Osteomyelitis/Arthritis, Dermatitis, Lymphadenitis, subkutane Abszesse	Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) z.B. IL12/23-Defekte, Interferon- $\gamma$ -pathway Defekte; SCID; NEMO-Defekt; Anti-Interferon- $\gamma$ -Antikörper; CGD	[24] [41] [42] [43] [44] [45]
NTM, HPV, Pilzinfektionen	Disseminierte NTM-Infektion, Warzen, Pilzinfektionen + Monozytopenie (MonoMac Syndrom)	GATA2-Defizienz	[46]
Häufige Infektionen mit bekapselten Erregern z.B. <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Pneumonie, Otitis, Sinusitis, Meningitis	Antikörpermangelkrankungen Komplementdefekte (C2-C3), (Komplement)faktor-I (CFI)-Mangel	[47] [48]
Wiederkehrende Neisseria spp. Infektionen	Meningitis	Terminale Komplementdefekte (C5-C9), (Komplement)faktor D-Mangel, Properdin-Mangel	[1] [47]
Invasive Herpes simplex Infektionen	Herpes-Enzephalitis	UNC93B1-, TLR3-, TRIF-, TRAF3-, TBK1-Defizienz	[1]
Schwere Infektionen mit extrazellulären, pyogenen Erregern (grampos. Erreger v.a. <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , gramneg. Erreger <i>P. aeruginosa</i> ) v.a. im Kindesalter	z.B. Pneumokokken-Meningitis	IRAK-4-Defizienz, MyD88-Defizienz	[43]
Häufige <i>S. aureus</i> Infektionen + Candida Infektionen	z.B. <i>S. aureus</i> Hautinfektionen/ Pneumonie/Abszesse, mukokutane Candidiasis	STAT3-defizientes HIES, DOCK8-Defizienz, Primäre Immundefekte mit Störung der Neutrophilenfunktion (z.B. CGD)	[49] [50]
<i>Aspergillus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Burholderia cepacia</i> , <i>Nocardia spec.</i>	Pneumonie, Sepsis, Lymphadenitis. <i>S. aureus</i> v.a. Abszess oder Lymphadenitis	Defekte der Neutrophilenfunktion insbesondere CGD	[24] [50]
CMV	Symptomatische, v.a. nicht-konatale CMV-Infektion z.B. Hepatitis, Darminfektion	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte	[24]
EBV	Fulminante EBV-Erkrankung: HLH-Phänotyp, unkontrollierte EBV-Infektion, EBV+ Malignome, EBV+ disseminierte Tumore der glatten Muskulatur	SAP-, XIAP-, ITK -, CORO1A-, CD27-, MAGT1-, STK4 -, CD70, FAAP24-, DOCK8-, CARMIL2-Defizienz, NFkB1-Haploinsuffizienz	[51] [52] [53] [54] [55] [56] [57]
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonie (PJP)	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte	[24]
HPV, Molluscum contagiosum	Warzen, Condylomata	WHIM-, DOCK8-, MAGT1-, STK4-, GATA2-, ZAP70-Defizienz	[1] [51] [52]
Enterovirus (z.B. Echo-, Coxsackie-, Poliovirus)	Chronische Enterovirus Meningoenzephalitis	BTK-Defizienz (XLA), CVID, Good Syndrom	[51]
Candida	Rekurrierende bzw. chronische mukokutane Candidiasis (CMC)	STAT1-gain-of-function-Mutationen, STAT3-defizientes HIES, ACT1-, IL-12R $\beta$ 1-, CARD9-, IL-17- und IL-17RA Defizienz, APECED	[1] [58]

### 3. Störung der Immunregulation als Leitsymptom von primären Immundefekten

Das Immunsystem ist ein hochaktives System, das die Abwehr von Erregern und die Beseitigung von malignen Zellen gewährleisten muss, ohne die Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen zu gefährden. Es unterliegt einer komplexen Regulation.

Genetische Störungen von Abwehrvorgängen beeinträchtigen daher oft nicht nur die Kontrolle von Infektionen, sondern auch die Mechanismen der Toleranz. Störungen der Immunregulation können sich z.B. durch Fieber, Autoimmunerkrankungen, Lymphoproliferation, ekzematöse Hautveränderungen, chronische Darmentzündung oder Granulombildung äußern. Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche, manchmal alleinige Symptome eines primären Immundefekts sein (s. Tabelle 3) [59]. Während bei pathologischer Infektionsanfälligkeit häufiger an einen angeborenen Immundefekt gedacht wird, werden Patienten mit Leitsymptomen einer Immundysregulation viel zu selten auf einen Immundefekt abgeklärt [60]. Fehldiagnosen wie z.B. Kuhmilchallergie bei Säuglingen mit gastrointestinalen Symptomen und Ekzem [61] und eine deutlich längere diagnostische Latenz sind mögliche Folgen [62]. Bei einigen primären Immundefekten finden sich relativ häufig atopische Erkrankungen oder **Allergien** (z.B. bei DOCK8-Defizienz, WAS, IPEX-Syndrom, DiGeorge Syndrom, Antikörpermangelkrankungen, CVID) [12] [49] [63] [64] [65] [66]. Da Allergien jedoch auch in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere im Kindesalter, sehr häufig sind und weltweit zunehmen [67] [68] [69], ist diese Manifestation jedoch meist nur im Zusammenhang mit anderen Manifestationen hinweisend. Spezifischer sind die folgenden Manifestationen.

### 4. „GARFIELD“ als Akronym für eine Störung der Immunregulation

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige **Granulome** („sarcoid-like lesions“) können die erste Manifestation eines Immundefekts sein [70]. Sie treten vor allem in der Lunge, in lymphatischen Geweben, im Darm und in der Haut auf [71] [72]. Eine Assoziation mit Erregern (z.B. nichttuberkulösen Mykobakterien) ist möglich, meist können aber keine ursächlichen Keime identifiziert werden. Granulomatöse Entzündungen sind typisch für die septische Granulomatose (v.a. Darm, Urogenitaltrakt, Leber), sie werden aber auch bei ca. 8 % bis 20% der Patienten mit CVID nachgewiesen [13] [73]. Besonders häufig finden sich Granulome bei Patienten, die neben dem Antikörpermangel auch einen T-Zell-Defekt aufweisen (kombinierte Immundefekte) [74]. Sie können auch ein Leitsymptom bei SCID-Varianten (v.a. RAG-Defekt) und anderen kombinierten Immundefekten einschließlich radiosensitiven Immundefekten (z.B. AT, NBS) sein [75] [76].

**Autoimmunität** ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten [77]. Am häufigsten sind Autoimmunzytopenien (v.a. bei humoralen Immundefekten, kombinierten



Immundefekten, ALPS, WAS, IPEX) und Autoimmunthyreoiditis. Ca. 12% bis 20% der Patienten mit CVID entwickeln eine Autoimmunzytopenie, die oftmals auch der Präsentation mit einer diagnoseweisenden Infektionsanfälligkeit vorausgeht [78] [79] [80] [81] [82]. Weitere Autoimmunmanifestationen bei Immundefekten können durch Autoantikörper, aber auch durch T-Zellen vermittelt sein und umfassen u.a. rheumatoide Arthritis, JIA, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie, Alopezie, Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison oder Hypoparathyreoidismus [83]. Komplementdefekte, partielle/selektive Antikörpermangeldefekte, CVID und CGD (insbesondere Trägerinnen) können mit SLE assoziiert sein [84] [85].

**Rezidivierendes Fieber** ohne infektiologischen Fokus ist die Hauptmanifestation bei periodischen Fiebersyndromen, bei denen das zusätzliche Auftreten von cervikaler Lymphadenopathie, Aphthen, Arthritiden, Myalgien oder abdominellen Beschwerden in der differenzialdiagnostischen Einordnung hilft [86]. Rezidivierendes unklares Fieber kann auch die erste Manifestation einer zyklischen Neutropenie [87] oder einer familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (FHL) sein [88].

**Ekzematöse Hauterkrankungen** sind ein wesentliches Zeichen von primären Immundefekten. Hierzu gehören vor allem früh beginnende, oft schwer zu therapierende Ekzeme bis hin zur Erythrodermie mit/ohne Alopezie (z.B. bei OS, IPEX-Syndrom, WAS, HIES, SCID) [89]. In einer retrospektiven Untersuchung von 130 Kindern mit primären Immundefekten fanden sich bei 69% Hautauffälligkeiten, wobei diese bei der Mehrzahl der Kinder (79%) der Diagnose des primären Immundefekts vorausgingen. Als Hautmanifestationen fanden sich Infektionen (46%), eine ekzematöse Dermatitis (22%) und weitere Auffälligkeiten (32%), wie z.B. Vitiligo, Vaskulitis und Teleangiektasien [90].

**Lymphoproliferation** beschreibt die pathologische Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten bzw. die Etablierung von tertiärem lymphatischem Gewebe insbesondere in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Sie ist das wesentliche Leitsymptom bei ALPS, XLP, aber auch APDS, bei aktivierenden STAT3 Mutationen oder und der CTLA4-Defizienz [91] [92] [93] [94] [95] [96]. Bei der FHL ist die Hepatosplenomegalie ein diagnostisches Kriterium [88]. Bei Antikörpermangelsyndromen (CVID, manche HIGM) ist vor allem die Splenomegalie häufig. Des Weiteren findet sich oftmals eine nodulär-lymphoide Hyperplasie im Darm [32]. Chapel et al. (2008) fanden in ihrer CVID-Kohorte von 334 Patienten aus 7 europäischen Zentren bei 54% der Patienten Zeichen einer **Lymphoproliferation** [97]. Auch bei kombinierten Immundefekten kann Lymphoproliferation eine wesentliche Manifestation sein [12], noch bevor eine relevante Infektionsanfälligkeit auftritt.

Die chronische **Darmentzündung** wird zunehmend als Primärmanifestation von angeborenen Immundefekten erkannt. Besonders ein früher Beginn und/oder ein therapieresistenter Verlauf einer chronischen Diarrhoe kann ein wichtiger Hinweis auf einen Immundefekt sein. Die früh beginnende Colitis ist typisch für das IPEX-Syndrom, kann aber auch u.a. bei CGD, NEMO-Defizienz, XIAP-Defizienz, Defekten im IL-10/IL-10-Rezeptor oder kombinierten Immundefekten das entscheidende Leitsymptom sein [82] [92] [98] [99]. Die chronische Darmentzündung ist auch bei Antikörpermangelsyndromen häufig. In einer Untersuchung von 248 CVID-Patienten litten ca. 21% der Patienten unter unterschiedlichen gastrointestinalen Beschwerden, wie z.B. nodulär-lymphoide Hyperplasie, Colitis ulcerosa, Malabsorption oder Infektionen mit *Giardia lamblia*, *Campylobacter*, CMV oder Salmonellen [32].

Bei Säuglingen mit schweren Ekzemen oder chronischer Colitis, bei Patienten mit rezidivierendem Fieber, chronischer benigner Lymphoproliferation, granulomatösen Erkrankungen, Autoimmunzytopenien (v.a. wenn mehrere Zellreihen betroffen sind), Polyautoimmunerkrankungen, granulomatösen Erkrankungen oder unklarem Knochenmarksversagen sollte an Immundefekte gedacht werden – insbesondere, aber nicht nur, wenn diese Leitsymptome mit einer Infektionsanfälligkeit einhergehen.

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde in der Erstversion der Leitlinie das Akronym „**GARFIELD**“ (**G**ranulome, **A**utoimmunität, **r**ezidivierendes **F**ieber, **u**ngewöhnliche **E**czeme, **L**ymphoproliferation, **c**hronische **D**armentzündung) eingeführt. Epidemiologische Studien und Fallbeschreibungen aus den letzten Jahren stützen die in der 1. Auflage gewählten Kriterien, so dass GARFIELD inhaltlich die wesentlichen Manifestationen der Immundysregulation bei primären Immundefekten abzudecken scheint [12] [63] [77] [100]. Die wachsende Erkenntnis, dass Immundysregulation eine Manifestationsmöglichkeit von primären Immundefekten darstellt, zeigt sich auch in der Zunahme der Veröffentlichungen zu diesem Thema insbesondere aus der Perspektive anderer Fachrichtungen [65] [70] [85].

**Kernempfehlung 2:** Bei Immundysregulation, charakterisiert durch **G**ranulome, **A**utoimmunität, **R**ezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **E**czeme, **L**ymphoproliferation, chronische **D**armentzündung (**GARFIELD**), sollte an einen primären Immundefekt gedacht werden.

**Konsens**

**Tabelle 3:** Immundysregulation und maligne Erkrankungen bei primären Immundefekten

Typische klinische Manifestation	Primärer Immundefekt (Beispiele)	Leitsymptome außer Infektionsanfälligkeit (Auswahl)
Ausschließlich Immundysregulation	Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	Autoimmunität, chronische Lymphoproliferation [91], Lymphome [101]
	Periodische Fiebersyndrome	Fieber, Serositis [102]
	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL)	Fieber, Lymphoproliferation, Zytopenien, neurologische Störungen [103]
	C1 Inhibitor Mangel	Hereditäres Angioödem [104]
Vorwiegend Immundysregulation + pathologische Infektionsanfälligkeit	Komplementdefekte (C1q/r/s, C2, C4)	SLE ähnliches Krankheitsbild [105]
	Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie (APECED)	Autoimmune Endokrinopathien, mukokutane Candidiasis [59]
	Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked (IPEX-Syndrom)	Chronische Darmentzündung, Ekzeme, IgE-Erhöhung, autoimmune Endokrinopathien [59]
	Aktivierende STAT1 Mutationen	Hypothyreoidismus, Aneurysmen [106]
	Aktivierende STAT3 Mutationen	“Early-onset” autoimmune Polyendokrinopathien (z.B. Typ1 Diabetes, Autoimmun-enteropathie, Hypothyreoidismus) [96]
Pathologische Infektionsanfälligkeit + Immundysregulation	Antikörpermangelkrankungen, z.B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom	Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, Granulome [78]
	Omenn-Syndrom	Neonatale Erythrodermie, Lymphoproliferation [59]
	Atypischer schwerer, kombinierter Immundefekt (leaky SCID)	Ekzeme, Granulome, Autoimmunzytopenie, chronische Darmentzündung [107]
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Ekzeme, Petechien [108]
	Septische Granulomatose (CGD)	Chronische Darmentzündung [109]
	STAT3-defizientes Hyper IgE-Syndrom (HIES), DOCK8-Defizienz	Ekzeme, IgE-Erhöhung [110]. Vaskuläre Malformationen bei STAT3-defizientem HIES [111]. Atopie und Allergien bei DOCK8-Defizienz [112]
	Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	chronische Darmentzündung [113]
	XLP-1 (SAP-Defizienz), XLP-2 (XIAP-Defizienz)	XLP-1: HLH, Vaskulitis, Lymphoproliferation; XLP-2: HLH, chronische Darmentzündung [92]
	CTLA4-Defizienz, APDS (activated phosphoinositide 3-kinase $\delta$ -Syndrom)	Lymphoproliferation, Autoimmunität, Granulome, chronische Darmentzündung [93] [94] [95]
	PLAID (PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)	Kälteurtikaria, Autoimmunität, Granulome [114]
Pathologische Infektionsanfälligkeit + maligne Erkrankung	DNA-Reparatur-Defekte (z.B. Ataxia teleangiectasia (AT), Nijmegen-Breakage-(NBS) und Bloom-Syndrom)	Leukämien, Lymphome [115] [116]
	XLP-1 (SAP-Defizienz)	Lymphome [117]
	Antikörpermangelkrankungen (z.B. CVID)	Lymphome [117]
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Lymphome [117]
	GATA2-Defizienz	MDS, AML [118]

## 5. Weitere Leitsymptome für primäre Immundefekte

Maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome, können die erste klinische Manifestation von Immundefekten sein. Lymphome bei Immundefekten sind oft B-Zell-Lymphome, treten häufig bei jüngeren Kindern auf, zeigen häufiger einen extranodalen Befall, sprechen oft weniger gut auf die Therapie an und zeigen häufiger Rezidive. Oft, aber nicht immer sind die malignen Erkrankungen virusassoziiert (EBV, HPV). Besonders häufig treten **maligne Erkrankungen** bei primären Immundefekten mit Chromosomenbrüchigkeit (z.B. AT, NBS, Bloom-Syndrom, Ligase-IV-Defizienz, Artemis-Defizienz), SAP-Defizienz (XLP-1), ALPS und Knorpel-Haar-Hypoplasie auf [117] [119]. 30-50% der Patienten mit GATA2-Defizienz erkranken an einem MDS oder einer AML [118]. In der CVID-Kohorte von Chapel et al. entwickelten 6% der Patienten eine maligne Erkrankung, wobei es sich in 50% der Fälle um ein Lymphom handelte [97]. Auch bei kombinierten Immundefekten (z.B. WAS, atypischer SCID) treten häufig Lymphome auf [107] [117]. Ektope EBV-assoziierte Weichteiltumoren oder das HHV-8-assoziierte Kaposi-Sarkom können Ausdruck eines primären Immundefekts sein [56] [120]. Die Kenntnis eines zugrundeliegenden Immundefekts kann therapieentscheidend sein (z.B. Chemotherapie mit reduzierter Toxizität bei Chromosomenbrüchigkeit, ggf. frühzeitige Entscheidung zur Stammzelltransplantation) [118].

**Syndromale Aspekte** wie Dysmorphien (z.B. DiGeorge-Syndrom, HIES), Albinismus (z.B. Chediak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom Typ 2), Mikrozephalie (z.B. NBS, Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel), Kleinwuchs (z.B. Knorpel-Haar-Hypoplasie, Schimke-Syndrom oder im Rahmen eines Wachstumshormon (GH)-Mangels wie z.B. beschrieben bei Shwachman-Diamond-Syndrom oder CVID) [121] oder eine ektodermale Dysplasie (z.B. Anhidrotische Ektodermale Dysplasie mit Immundefekt) können auf einen Immundefekt hinweisen [122]. Weiter zeigt sich zunehmend, dass viele gut definierte syndromale Erkrankungen und weitere chromosomale Aberrationen bisher kaum definierte Immundefekt-Phänotypen aufweisen können [123].

Einige primäre Immundefekte gehen mit deutlichen **neurologischen Auffälligkeiten** einher. Hierzu zählen u.a. die progressive Neurodegeneration des Kleinhirns bei AT und das Auftreten einer chronischen, aseptischen Meningitis bei NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disorder) [124]. Entwicklungsstörung bis hin zur mentalen Retardierung finden sich z.B. bei Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS), Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel, LAD II,  $\beta$ -Aktin-Mangel, ADA-SCID, PNP-SCID. Bei Chediak-Higashi-Syndrom und FHL finden sich häufig entzündlich-neurologische Manifestationen. Diese können auch z.B. bei ADA2-, DOCK8-, STAT3- oder CTLA4-Defizienz auftreten [1] [49] [94] [111]. Typ I-Interferonopathien gehen typischerweise mit einer progressiven Enzephalopathie,

intrazerebralen Verkalkungen und ZNS-Atrophie einher und nicht mit Infektionsanfälligkeit [1].

Zu den Manifestationsmöglichkeiten zählen gelegentlich auch **okuläre Auffälligkeiten** [125]. Teleangiektasien der Konjunktiven und Augenmotilitätsstörungen sind z.B. typisch für eine AT und treten meist ab einem Alter von 3 Jahren auf. Auch das Vorliegen einer CMV-Retinitis kann ein erster Hinweis auf einen primären Immundefekt sein. Die Beachtung von möglichen okulären Komplikationen sollte insbesondere bei der Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten berücksichtigt werden.

Radiologisch kann das **Fehlen eines Thymus** auf einem Röntgenbild oder im Ultraschall im Säuglingsalter Zeichen eines SCID oder eines DiGeorge-Syndroms sein [126] [127]. Auch hier sollte daher differentialdiagnostisch an einen primären Immundefekt gedacht werden.

Ein verspäteter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf einen Granulozytenfunktionsdefekt (z.B. Leukozytenadhäsionsdefekt, RAC2-Defekt,) oder einen Defekt der Toll-like-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion (z.B. MyD88/IRAK-4-Defekt) sein [128] [129]. Allerdings zeigte eine Studie an 911 Neugeborenen, dass eine Reihe von anderen Faktoren Einfluss auf den verzögerten Nabelschnurabfall nehmen (z.B. Frühgeburtlichkeit, Entbindung per Sectio, postpartale antibiotische Therapie) [130]. Das charakteristischere Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

**Kernempfehlung 3:** Trotz fehlender Infektionsanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.

**starker Konsens**

## **6. Manifestation von primären Immundefekten im Erwachsenenalter**

Als angeborene Erkrankungen manifestieren sich die meisten primären Immundefekte bereits im Kindes- oder Jugendalter. Neuere epidemiologische Schätzung deuten jedoch darauf hin, dass bis zu 50% der neu diagnostizierten primären Immundefekte Patienten über 25 Jahre betreffen und die Prävalenz von primären Immundefekten insgesamt im Erwachsenenalter überwiegt [7] [10]. Ursächlich für die hohe Zahl neudiagnostizierter primärer Immundefekte bei Erwachsenen sind zum einen die späte Manifestation ausgewählter, jedoch häufiger Immundefekte sowie die wachsende Erkenntnis, dass auch Erkrankungen mit überwiegender Autoimmunität und ohne Infektionsanfälligkeit ihre Ursache in einem primären Immundefekt haben können. Dennoch sind Erwachsene in den nationalen

Registern häufig unterrepräsentiert [7]. Im Gegensatz hierzu waren 2012 im deutschen PID-NET-Register 55,2% der Patienten Erwachsene [14]. Die dokumentierte Zahl von 1368 Patienten ist jedoch weit von der vermuteten Gesamtprävalenz entfernt, so dass insgesamt von einer großen Zahl nicht erfasster bzw. noch nicht diagnostizierter Patienten auch in Deutschland auszugehen ist. Dies zeigt wie wichtig die Schärfung der Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Symptome von primären Immundefekten im Erwachsenenalter ist.

Zu den typischerweise erst im Erwachsenenalter manifesten primären Immundefekten zählen vor allem die Antikörpermangelkrankungen, insbesondere ein CVID, der sich im Median mit ca. 24 Lebensjahren manifestiert [32] [97]. In einer Studie an 2212 CVID-Patienten zeigten jedoch 34% erste Symptome bereits vor dem 10. Lebensjahr [13]. Auch das APECED-Syndrom wird oftmals erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen evident [131].

Darüber hinaus kann eine Reihe von primären Immundefekten, die sich typischerweise schon in der Kindheit zeigen, in Ausnahmefällen auch erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden. Insbesondere, wenn die Mutationen in den betroffenen Genen keine Nullmutationen sind, sondern eine Restfunktion des betroffenen Genprodukts erlauben, kann sich fast jeder primäre Immundefekt spät und oft mit einem atypischen klinischen Bild manifestieren. Häufig berichtete Beispiele sind die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, die CGD, SCID-Varianten wie z.B. die ADA-Defizienz, ALPS oder XLP [132] [133].

**Kernempfehlung 4:** Primäre Immundefekte können sich in jedem Lebensalter manifestieren.

#### **Konsens**

### **7. Die Verwendung von Warnzeichen zur Erkennung von primären Immundefekten**

1992 wurde von der Jeffrey Modell Foundation (JMF) eine Liste von 10 Warnzeichen für das Vorliegen eines Immundefekts veröffentlicht (s. Anhang). Die JMF berichtete 12 Monate nach Beginn ihrer Kampagne (Physician Education and Patient Awareness Campaign, PEPAC), die u.a. die Veröffentlichung der 10 Warnzeichen und der 4 Stufen zur Diagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt beinhaltete, über eine Verdopplung der diagnostizierten Patienten mit primärem Immundefekt [134]. Die meisten dieser 10 Warnzeichen, die mittlerweile in Warnzeichen für Kinder und Erwachsene unterschieden werden, beschreiben die pathologische Infektionsanfälligkeit der Patienten. Grundlage der 10 Warnzeichen ist eine Expertenmeinung des Medical Advisory Boards der JMF, die keinem formalen Prozess unterworfen war. In verschiedenen Studien der letzten Jahre stellte sich nur ein kleiner Teil der Warnzeichen (z.B. positive Familienanamnese, Gedeihstörung,



intravenöse Antibiotikatherapie), als prädiktiv heraus, wobei insbesondere Patienten mit nicht-klassifizierbarem primärem Immundefekt durch die Warnzeichen nicht ausreichend erkannt werden. Zusammenfassend häufen sich seit der Erstversion der Leitlinie 2011 die Hinweise [64] [135] [136] [137], dass die 10 Warnzeichen nur unzureichend zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden können.

## 8. Modifikationen der Warnzeichen

In verschiedenen Ländern wurden Empfehlungen zur Erkennung von primären Immundefekten formuliert [138] [139] [140]. Auf Grundlage der 10 Warnzeichen der JMF wurden vor allem für Kinder verschiedene Ergänzungen und Modifikationen der Warnzeichen vorgeschlagen. Keine dieser Modifikationen geht in ihrem Evidenzgrad über eine Expertenmeinung hinaus. Von britischen Autoren wurden zu den 10 JMF-Warnzeichen als zusätzliche Warnzeichen Autoimmunerkrankungen unklarer Genese, opportunistische Infektionen und Komplikationen nach Lebendimpfungen ergänzt [141]. Die amerikanische Immune Deficiency Foundation (IDF) veröffentlichte 2009 eine Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten, bei der folgende Warnzeichen für primäre Immundefekte aufgestellt wurden: (i) Infektionen, die rezidivieren, persistieren oder durch einen ungewöhnlichen Erreger verursacht sind. (ii) Schwerer, u.U. lebensbedrohlicher Verlauf einer in der Kindheit üblicherweise mild verlaufenden Infektion. (iii) Niedrige oder persistierend hohe Lymphozyten, Neutrophile oder Thrombozyten [142]. Von Prof. Dr. Volker Wahn (Berlin) wurden die 10 JMF-Warnzeichen um die „chronische Graft-versus-Host-Reaktion“ (nach materno-fetalem T-Zell-Transfer) und die „(rezidivierenden) systemischen Infektionen mit atypischen Mykobakterien“ auf 12 Warnzeichen erweitert ([www.immundefekt.de](http://www.immundefekt.de), 12 Warnzeichen). Schließlich wurden 2010 durch eine deutsche Expertenrunde PID-Algorithmen erstellt, die u.a. eine Aufstellung von Warnzeichen für Kinder und Erwachsene enthalten. Hierbei wurden als zusätzliche Warnzeichen für Säuglinge das Vorliegen einer persistierenden Dermatitis und der verspätete Abfall der Nabelschnur aufgenommen und für die pathologische Infektionsanfälligkeit, wie bereits erwähnt, das Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität und **S**umme der Infektionen) geprägt (s. Anhang). Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Evaluation auf einen primären Immundefekt indiziert ist, wenn mindestens ein Warnzeichen positiv ist. Insgesamt fehlt eine prospektive Evaluation dieser ergänzenden Warnzeichen, um ihre Wertigkeit zu dokumentieren [22].

Von einigen Autoren wurde die Formulierung von spezifischen Warnzeichen für unterschiedliche Adressaten empfohlen (z.B. Warnzeichen für Neonatologen, Warnzeichen für Dermatologen, Warnzeichen für Gastroenterologen, etc.) [23] [143].

### **9. Warnzeichen zur Identifizierung von primären Immundefekten im Erwachsenenalter**

Im Mai 2007 wurden in Schweden Richtlinien zur Diagnostik und Therapie bei primären Immundefekten von einer Arbeitsgruppe der SLIPI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte, Mitglieder der Arbeitsgruppe siehe Anhang) aufgestellt [144]. Im Rahmen dieser Richtlinien wurden Warnzeichen zur Erkennung von Immundefekten bei Erwachsenen formuliert. 2008 wurden diese Warnzeichen auf der Tagung der ESID (European Society for Immunodeficiencies) vorgestellt und durch ein Votum als ESID-Warnzeichen angenommen (s. Anhang). Die schwedischen Richtlinien wurden zuletzt 2015 revidiert, wobei die Warnzeichen gegenüber den ESID-Warnzeichen leicht abgeändert wurden (siehe Anhang) [145]. Auch diese Warnzeichen basieren auf Expertenmeinung. In einer prospektiven Erhebung an 3510 Patienten von denen 24 letztlich mit einem primären Immundefekt diagnostiziert wurden, wiesen die ESID-Warnzeichen eine niedrige Sensitivität aber eine hohe Spezifität und negativen prädikativen Wert auf. Bei 1/6 der Patienten war keines der Warnzeichen positiv, da sie keine infektiösen sondern immundysregulatorische Symptome (z.B. gastrointestinale Beschwerden) aufwiesen. Die Autoren folgerten die Notwendigkeit der Einbeziehung von nicht-infektiösen Warnzeichen für Erwachsene [146].

### **10. Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen**

Für Kinder und Erwachsene wurden bereits in der Erstauflage der Leitlinie revidierte Warnzeichen aufgestellt (siehe Anhang) [147]. Deskriptive Studien und Fallbeschreibungen zu primären Immundefekten der letzten Jahre zeigen, dass die formulierten Warnzeichen die unterschiedlichen Manifestationen von primären Immundefekten abdecken [2] [12] [82] [148]. Eine prospektive Studie an 210 Patienten, die bezüglich eines primären Immundefekts evaluiert wurden, fand für das Vorliegen von nur einem der in der Erstauflage formulierten Warnzeichen [147] eine niedrige Spezifität [149]. Die Autoren schlugen stattdessen basierend auf einer retrospektiven Analyse den Gebrauch einer Kombination von 5 Warnzeichen vor, die bei gleichzeitigem Vorliegen die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen (Lymphopenie, >7 Otitiden/Jahr, Gedeihstörung, Wachstumsstörung, >1 Pneumonie/Jahr). Diese vorgeschlagenen Warnzeichen decken jedoch nicht primäre Immundefekte mit Immundysregulation ab.

Auf Basis der diskutierten Leitsymptome von primären Immundefekten wurden die Leitlinien-Warnzeichen im Rahmen der Überarbeitung wie folgt revidiert:

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

#### **Konsens**

Hervorzuheben ist hier, dass diese AWMF-Warnzeichen dazu dienen sollen, den klinischen Verdacht hinsichtlich des möglichen Vorliegens eines primären Immundefekts zu schärfen, insbesondere wenn für das jeweilige Symptom des Patienten keine anderweitige Ursache gefunden wurde. Daher wird bei den hier formulierten AWMF-Empfehlungen auch explizit darauf verzichtet, eine Zahl von Warnzeichen anzugeben, die mindestens positiv sein muss, um eine weitere Evaluierung auf einen primären Immundefekt zu indizieren.

### **11. Differenzialdiagnosen zu primären Immundefekten**

Die Differenzialdiagnose einer pathologischen Infektionsanfälligkeit geht weit über die primären Immundefekte hinaus und umfasst zahlreiche Störungen der Haut- bzw. Schleimhautbarriere. Das Asthma bronchiale ist z.B. mit einer erhöhten Frequenz von Lungenentzündungen assoziiert [150]. Auch andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition prädisponieren zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit [151] [152] [153] [154] [155]. Angeborene Erkrankungen mit erhöhter Infektionsanfälligkeit sind die zystische Fibrose [156] und die primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom) [157].

Ein schwerwiegender erworbener sekundärer Immundefekt ist AIDS verursacht durch eine HIV-Infektion. Darüber hinaus kann auch ein sekundärer Antikörpermangel zu einer pathologischen Infektionsanfälligkeit führen. Er kann z.B. durch chronischen enteralen oder renalen Verlust, Medikamenteneinnahme (z.B. bestimmte Antiepileptika, Antimalaria-Medikamente, Immunsuppressiva oder Chemotherapien) oder maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome und Leukämien entstehen [158]. Patienten mit einer erworbenen oder funktionellen Asplenie zeigen eine besondere Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Erregern [159].

**Kernempfehlung 6:** Sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen, die mit pathologischer Infektionsanfälligkeit einhergehen, sollen von primären Immundefekten abgegrenzt werden.

#### **Konsens**

### **12. Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für einen primären Immundefekt**

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wurde von verschiedenen Autoren evaluiert [160] [161] [162] [163] [164] [165]. Es ist zu beachten, dass auffällige Laborbefunde, die in anderem Zusammenhang erhoben wurden, klinischen Hinweisen auf einen Immundefekt vorausgehen können, da die klinische Manifestation des Immundefektes oft von einer Erregerexposition abhängt. Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie können Begleiterscheinungen einer einfachen, unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch erster Hinweis auf einen Immundefekt [166] [167]. Der Nachweis eines Antikörpermangels sollte Kontrollen sowie ggf. weitere Untersuchungen nach sich ziehen [168]. Vor allem Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), einer schweren kongenitalen Neutropenie (SCN) oder einer Agammaglobulinämie können bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken. Bei reproduzierbar auffälligen Laborbefunden sind dann eine sofortige weitere immunologische Abklärung sowie je nach Erkrankung geeignete protektive Maßnahmen (z.B. antibiotische und antimykotische Prophylaxe, Isolation des Patienten, Verzicht auf Lebendimpfungen, Stillverzicht bei CMV-positiver Mutter) erforderlich.

**Kernempfehlung 7:** Bei reproduzierbar auffälligen Laboruntersuchungen kann trotz fehlender klinischer Hinweise ein primärer Immundefekt vorliegen.

#### **starker Konsens**

### **13. Basisdiagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt**

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wird ein Blutbild mit Differenzierung sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) empfohlen [169] [JMF „4 Stages of

Testing“ 2009] [72]. Im Differenzialblutbild können Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Neutropenie, Monozytopenie oder Thrombozytopenie erster Hinweis auf einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung. Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte [170]. Die erniedrigten Werte können auf eine verminderte Produktion (z.B. SCID, SCN, WAS, chronisches Knochenmarksversagen bei kombinierten Immundefekten) oder ein reduziertes Überleben (z.B. ITP, AIHA, AIN oder HLH) hinweisen [122]. Auch eine Eosinophilie kann im Zusammenhang mit Infektionsanfälligkeit oder Immundysregulation ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) [110]. Schließlich kann auch die morphologische Beurteilung des Blutausstrichs wichtige Hinweise auf einen primären Immundefekt geben (z.B. Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie, Mikrothrombozytopenie bei WAS, Riesengranula bei Chediak-Higashi-Syndrom).

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung (ESID-Register, [www.esid.org](http://www.esid.org)). Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel ist daher eine wichtige Untersuchung bei Verdacht auf einen primären Immundefekt. Insbesondere im Kindesalter ist die Beachtung der altersspezifischen Normwerte dabei wesentlich. Bis zum 6.-10. Lebensmonat sind diaplazentar übertragene mütterliche IgG-Antikörper nachweisbar, so dass eine zuverlässige Beurteilung der kindlichen IgG-Produktion erst danach möglich ist [171]. Ehemalige Frühgeborene zeigen oft erniedrigte IgG-Level, die darüber hinaus schneller ihren Nadir erreichen [172]. Die IgA-Produktion reift oft erst im Verlauf der ersten Lebensjahre heran, so dass ein IgA-Mangel erst nach dem 4. Lebensjahr sicher diagnostiziert werden kann. Auch erhöhte Immunglobulinspiegel können auf einen Immundefekt hinweisen, insbesondere ein erhöhtes IgE (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) [110], ein erhöhtes IgM (z.B. bei HIGM, manche Patienten mit NEMO-Defizienz) aber auch ein erhöhtes IgG (z.B. bei ALPS) [173].

**Kernempfehlung 8:** Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll eine Stufendiagnostik erfolgen: Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).

#### Konsens

### 14. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten

2010 wurde mit dem sogenannten *next generation sequencing* (NGS) eine neue Ära der genomischen Diagnostik eingeleitet. Im Vergleich zur klassischen Sanger-Sequenzierung ermöglicht diese Technik eine parallele, rasche und perspektivisch kostengünstigere Analyse zahlreicher Gene und führt aktuell zu einem rapiden Anstieg neuer molekulargenetischer Diagnosen von primären Immundefekten [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182].

Die meisten bisher genetisch definierten primären Immundefekte sind monogenetisch. Viele zeigen jedoch eine variable Expressivität und Penetranz [57] [175]. Das bedeutet, dass Patienten mit derselben Mutation sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen können. Dies gilt insbesondere für „hypomorphe“ Varianten, bei denen das betroffene Genprodukt nicht fehlt, sondern eine Restfunktion behält [183]. Bei manchen Immundefekten führen Varianten in bestimmten Bereichen eines Gens zu charakteristischen Phänotypen [175], bei den meisten Defekten besteht aber keine konstante Genotyp-Phänotyp Korrelation. Ein weiteres diagnostisches Problem ist, dass ein ähnlicher klinischer Phänotyp auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhen kann [184] [185]. Bei manchen Immundefekten können auch somatische Mutationen zu einer Erkrankung führen (z.B. ALPS). Hier kann häufig aus Leukozyten-DNA des Blutes keine Diagnose gestellt werden, sondern nur aus angereicherten Zellpopulationen. Auch Rückmutationen in die Wildtypsequenz in bestimmten Zellpopulationen (somatische Reversionen) können zu atypischen Phänotypen beitragen [186]. Schließlich scheinen viele bisher nicht definierte Immundefekte durch multiple Gene beeinflusst zu werden [187] [188] [189] [190].

Neben der klassischen gezielten Sanger-Sequenzierung einzelner Gene werden inzwischen häufig parallele Multi-Genanalysen mittels *next generation sequencing* (NGS) eingesetzt. Hierzu gehört die Genpanel-Diagnostik mit der Analyse einer Gruppe von bekannten krankheitsassoziierten Genen, die Sequenzierung aller Protein-kodierender Gene (*whole exome sequencing*, WES) oder des gesamten Genoms (*whole genome sequencing*, WGS). Bei klaren klinischen und immunologischen Phänotypen ist derzeit die gezielte Sanger-Sequenzierung weiterhin das Verfahren der ersten Wahl, bei unklaren Phänotypen können Multi-Genanalysen schneller zur Diagnose führen. Die Identifizierung von größeren *Deletionen* oder komplexen Mutationen wie Translokationen mittels NGS Verfahren alleine stellt jedoch eine Herausforderung dar [182] [191] und bedarf der Analyse von Copy Number Varianten (CNV) mit adäquater Methodik. Grundsätzlich können durch WES oder WGS auch neue Gendefekte identifiziert werden. Die experimentelle Validierung von Kandidatengenen ist jedoch oft sehr aufwändig, so dass dies in der akuten Diagnostik nur selten weiterhilft. Trotz Einsatz modernster Verfahren kann bei einem relevanten Anteil der Patienten mit Immundefekten heute noch keine Diagnose gestellt werden.

Problem aller genetischen Untersuchungen ist der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen den gefundenen genetischen Varianten (bei erweitertem genetischen Screening mittels WES und WGS oft in mehreren Genen) und der klinischen Erkrankung. Wenn eine bisher nicht eindeutig krankheitsassoziierte Variante vorliegt, muss ihre Bedeutung mittels funktioneller Tests bestätigt werden. Die Interpretation genetischer Daten kann nur in



Zusammenschau von klinischer Präsentation, immunologischen Befunden und sorgfältigem Abgleich mit publizierten Daten erfolgen [188] [191] [192] [193]. Insbesondere WGS und WES erzeugen eine große Menge von genetischer Information über den Patienten und ggf. nahe Angehörige, die nicht zwingend mit dem primären Immundefekt assoziiert sind. Der Umgang mit dieser nicht beabsichtigten Information kann ein ethisches Problem darstellen und sollte im Vorfeld thematisiert werden.

Die Bedeutung einer genomischen Analytik zeigt sich exemplarisch in einer internationalen Studie an 278 Patienten mit phänotypisch heterogenen Immundefekten bei denen mittels WES und CNV in 40% der Fälle eine molekulare Diagnose gestellt wurde. Diese führte bei der Hälfte der Patienten zu einer Diagnoseänderung und bei fast einem Viertel zur Therapieänderung [187]. Ungewöhnliche phänotypische Varianten von bereits bekannten Immundefekten können aufgedeckt werden [175] [177] [194] und zu erwartende Komplikationen können zuverlässiger eingeschätzt werden. So wurden in den letzten Jahren einige Patienten mit der ursprünglichen Diagnose CVID oder chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) molekulargenetisch präziser klassifiziert [176] [180] [181] [195] [196] [197] [198]. Darüber hinaus ermöglicht die genetische Diagnostik die Identifizierung von pathogen-spezifischen Immundefekten [199]. Zu den Vorteilen einer genetisch gesicherten Diagnose zählen u.a. die humangenetische Familienberatung, die nähere Beschreibung von Phenotyp/Genotyp-Assoziationen und die Identifizierung von Patienten für die spezielle Therapien indiziert sind (z.B. hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Gentherapie, Pharmakotherapie) [44] [187] [200] [201] [202].

**Kernempfehlung 9:** Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.

**starker Konsens**

**Kernempfehlung 10:** Die genetische Diagnostik von primären Immundefekten soll nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt und nach Durchführung einer genetischen Beratung erfolgen.

**starker Konsens**

## 15. Bewertung weiterer immunologischer Untersuchungen

Die Untersuchung der **Impfantikörper** stellt eine aussagekräftige Untersuchung der Funktionsfähigkeit vieler Elemente des Immunsystems dar. Allerdings ist die Interpretation der spezifischen Antikörperkonzentrationen nur in Zusammenschau mit der jeweiligen Immunisierung und dem Alter des Patienten in Kenntnis der spezifischen Ansprechraten auf

das jeweilige Impfantigen möglich. In einer großen amerikanischen Studie wurden Impfantikörperkonzentrationen für Tetanus und Diphtherie bei 18 045 Personen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass jeweils nur 60,5% bzw. 72,3% der Individuen über 6 Jahren schützende Impfantikörper gegen Diphtherie bzw. Tetanus aufwiesen. Obwohl die Impfstoffe i.d.R. kombiniert verabreicht wurden, war bei 37% der Personen mit schützender Tetanusantikörperkonzentration kein Impfschutz gegen Diphtherie nachweisbar. Obgleich Kleinkinder eine vergleichsweise hohe Schutzrate aufwiesen, hatten Jugendliche nur noch in 80% der Fälle ausreichende Antikörperkonzentrationen [203]. Auch nach regelrecht erfolgter Grundimmunisierung muss nicht immer eine schützende Antikörperkonzentration vorhanden sein. So zeigten z.B. nach 4-maliger Kombinationsimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Hämophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B (Infanrix hexa®) 85,3% der Kinder im Alter von 4-5 Jahren seroprotektive Anti-HBs-Spiegel, während der Impferfolg nach einer erneuten Boosterung bei 98,6% lag [204]. Einerseits sprechen also nicht alle immunologisch gesunden Personen in der Höhe vergleichbar auf eine Impfung an, andererseits kann auch bei klinisch relevanten Antikörpermangelsyndromen ein partielles Impfansprechen erhalten sein. Die Untersuchung und Interpretation des Impfantikörperprofils unter gezieltem Einsatz von Booster-Impfungen sollte daher als diagnostischer Test in Absprache mit einem in der Immundefektdiagnostik und -therapie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Auch die Bestimmung der **IgG-Subklassen** gehört zu den Untersuchungen, deren Interpretation Erfahrung und Hintergrundwissen bedarf. Zum einen sind hier in besonderem Maße die altersabhängigen Normwerte zu beachten, da die Subklassen-Synthese (v.a. von IgG2 und IgG4) bei Kindern erst mit dem Alter zunimmt und erst mit dem 4. Lebensjahr ausreift. Zum anderen kann das isolierte Fehlen einzelner Subklassen ohne klinische Relevanz bleiben [205], in manchen Fällen aber in Kombination mit klinischen Symptomen und Impfantikörperkonzentrationen auch wichtige Hinweise auf Immundefekte geben [206] [207].

Die **Lymphozytenphänotypisierung** hat einen wesentlichen diagnostischen Wert in der Klassifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Numerische Veränderungen der Lymphozytenpopulationen geben Hinweise auf den zugrundeliegenden Immundefekt und können wegweisend für die Einleitung weiterführender diagnostischer Maßnahmen (z.B. Mutationsanalyse) sein [208]. Darüber hinaus können sich auch prophylaktische Konsequenzen (z.B. Cotrimoxazol-Prophylaxe bei erniedrigten CD4-Zahlen) aus der Typisierung ableiten. Die korrekte Phänotypisierung erfordert jedoch insbesondere im Kindesalter eine Orientierung an altersentsprechenden Normwerten [209]. Für die

Interpretation der Ergebnisse ist darüber hinaus der klinische Zusammenhang wesentlich. Hierzu ist meist ein großes Hintergrundwissen zu Immundefekten notwendig. Daher sollten Lymphozytentypisierungen bei V.a. einen primären Immundefekt am besten an einem in der Immundefektdiagnostik und -therapie erfahrenem Zentrum durchgeführt oder gemeinsam mit diesem interpretiert werden.

Die **Eiweißelektrophorese** kann zur Diagnose von Paraproteinämie oder Hypoproteinämie eingesetzt werden und somit indirekt auch mögliche Hinweise auf einen primären Immundefekt liefern. Sie kann aber nicht zwischen den verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden und bietet somit keinen Vorteil gegenüber der direkten Immunglobulinbestimmung.

Die Bestimmung der **CH50** ist ein Globaltest zur Untersuchung des klassischen Komplementweges [161]. Die Komponenten des alternativen Komplementwegs werden über die Bestimmung der **AP50** untersucht. Aufgrund der Labilität der Komplementfaktoren ist eine rasche Probenverarbeitung notwendig, so dass bei verzögerter Untersuchung häufiger falsch pathologische Werte zu messen sind. Der Anteil der Komplementdefekte unter den primären Immundefekten ist relativ gering [210], so dass diese Tests nicht als Basisuntersuchungen bei Infektionsanfälligkeit empfohlen werden.

Die Algorithmen zur Labordiagnostik bei primären Immundefekten sind komplex und aufgrund ständiger Fortschritte regelmäßiger Änderung unterworfen. Manche Diagnostik ist darüber hinaus technisch kompliziert und die Befundinterpretation erfordert oft eine genaue Kenntnis des klinischen Zusammenhangs, u.a. da viele Infektionen den Immunphänotyp sekundär verändern können. Fehlende Berücksichtigung von präanalytischen Problemen (z.B. große Latenz zwischen Probenabnahme und Analyse) kann insbesondere bei funktionellen Tests zu falsch-positiven/falsch-negativen Ergebnissen führen. Manche Labore bieten bei immunologischen Fragestellungen oftmals eine weiterführende Labordiagnostik an, die sich häufig nicht an den klinischen Befunden des Patienten orientiert. Oft erfolgt auch eine Bewertung der Laborbefunde ohne Berücksichtigung des Alters und der Vorbefunde des Patienten, was zu erheblicher Verunsicherung von Patienten und behandelnden Ärzten führen kann und unnötige Kosten verursacht.

**Kernempfehlung 11:** Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen.

**starker Konsens**

## 16. Primäre Immundefekte, die durch die Basisdiagnostik nicht erfasst werden

Eine Reihe von Immundefekten wird nicht durch diese Basisdiagnostik erfasst (s. Tabelle 3) [122]. Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität (z.B. Komplementdefekte, IRAK-4 oder NEMO-Defizienz, Neutrophilenfunktionsdefekte, Defekte der IL-12/IFN- $\gamma$ -Achse) sowie eine Reihe von Immundefekten, bei denen die Immundysregulation im Vordergrund steht (z.B. FHL im symptomfreien Intervall, autoinflammatorische Erkrankungen). Darüber hinaus können bei Erkrankungen, die typischerweise Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zeigen, Varianten oder atypische Formen vorliegen. So zeigen z.B. SCID-Patienten typischerweise eine Lymphopenie [211], die Lymphozytenzahlen können aber bei Vorliegen einer hypomorphen Mutation in einem SCID-verursachenden Gen, bei materno-fetaler Übertragung von T-Zellen oder bei bestimmten molekularen SCID-Formen (z.B. Ca<sup>2+</sup>-Kanaldefekte, MHC-I-Defekt) normal oder auch erhöht sein.

**Tabelle 3:** Erfassung von primären Immundefekten durch die Basislabordiagnostik

Immunglobuline und/oder Differenzialblutbild	Primäre Immundefekte (Beispiele)
Auffällig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die meisten Antikörpermangelkrankungen und schweren, kombinierten Immundefekte</li> <li>- Kongenitale Neutropenien</li> <li>- HIES</li> <li>- HIGM</li> <li>- ALPS</li> <li>- WAS</li> <li>- Die meisten DNA-Reparatur-Defekte</li> </ul>
Generell unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolierter IgG-Subklassendefekt</li> <li>- spezifischer Antikörperdefekt mit normalen IgG-Konzentrationen</li> <li>- Erkrankungen mit Immundysregulation, z.B. FHL im symptomfreien Intervall</li> <li>- Defekte der natürlichen Immunität</li> <li>- Autoinflammatorische Syndrome</li> <li>- Komplementdefekte</li> <li>- Einige kombinierte Immundefekte: z.B. CD3<math>\gamma</math>-Defekt, CD8-Defekt, Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Defekte, ZAP-70-Defizienz, MHC-Klasse-I-Defizienz</li> </ul>
Möglicherweise unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge Syndrom)</li> <li>- SCID mit maternalen T-Zellen</li> <li>- Kombinierte Immundefekte: z.B. MHC-Klasse-II-Defizienz, ITK-Defizienz</li> </ul>

**Kernempfehlung 12:** Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen. Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz normaler Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein in der Immundefektdiagnostik erfahrener Arzt kontaktiert werden.

**starker Konsens**

## 17. Ausblick Neugeborenen-Screening für primäre Immundefekte

In den letzten Jahren wurde auf internationaler Ebene von vielen immunologischen Experten die Entwicklung und Implementierung eines Neugeborenen-Screenings (NG-Screening) für SCID gefordert und entsprechende Empfehlungen formuliert [212] [213] [214] [215] [216]. Hierdurch können die Patienten vor der Entwicklung klinischer Symptome identifiziert werden. Die neonatale Diagnosestellung eines SCID führt zu einem signifikant verbesserten Outcome und reduzierter Mortalität der Patienten, insbesondere durch den rechtzeitigen Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen (Infektionsschutz) sowie auch durch die Möglichkeit einer frühzeitigen kurativen Therapie mittels HSZT [217] [218] [219]. Darüber hinaus geht eine frühzeitige HSZT auch mit niedrigeren Therapiekosten einher [220] [221].

Technisch basiert das SCID-Neugeborenen-Screening, welches in verschiedenen Staaten der USA bereits seit 2008 durchgeführt wird [222] [223] [<https://www.scid.net>], auf der Analyse von T-cell-receptor excision circles (TRECs) als Korrelat einer funktionierenden T-Zell Entwicklung. Es wurde vorgeschlagen, dies durch Analyse von Immunglobulin K-deleting recombinant excision circles (KRECs) zur gleichzeitigen Diagnose von B-Zell-Defekten auszuweiten [224] [225]. Beide können aus den üblicherweise im NG-Screening verwendeten, getrockneten Filterblutkarten bestimmt werden und erfordern somit keine zusätzliche Blutentnahme. Nicht erfasst werden SCID-Erkrankungen, die mit normalen Zellzahlen und somit normalen TRECs, aber gestörter Zellfunktion einhergehen (z.B. OS, CARD11-Defizienz, ZAP70-Defizienz, MHC II-Defizienz, ORAI-Defizienz, IKK $\beta$ -Defizienz) [226] [227]. Andererseits können z.B. Frühgeburtlichkeit, Vorliegen einer Trisomie 21, Hydrops, Gastroschisis, oder mütterliche Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten in der Schwangerschaft [5] [225] zu erniedrigten TRECs führen ohne dass eine SCID-Erkrankung vorliegt [228].

Die Zahl an Pilot-Studien zur Implementierung des Neugeborenen SCID-Screening hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen [5] [177] [225] [229] [230]. In den bisher etablierten Programmen in den USA wird derzeit nur nach TRECs gescreent. Der Kosten-Nutzen-Faktor einer zusätzlichen KRECs-Analyse [224] [225] [228] oder einem ADA- und/oder PNP-Metabolite-Screening mittels Tandem-Massenspektrometrie [231] [232] ist noch nicht abschließend geklärt.

In Deutschland wurde 2013 von der API-AG Neugeborenen-Screening ein Projektentwurf für die Etablierung des Neugeborenen-SCID-Screening formuliert, welches dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Prüfung vorgelegt wurde [233]. Die mögliche Einführung eines SCID-Neugeborenen-Screenings wird derzeit vom G-BA geprüft. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) hat eine AG Neugeborenen-Screening eingerichtet, die als fachlicher Ansprechpartner zur Verfügung steht. Nach Einführung des Screenings soll eine Erweiterung der Leitlinie zu diesem Thema erfolgen.

## 18. Medizinische Notfälle unter den primären Immundefekten

Wie bereits beschrieben, können sich insbesondere im Neugeborenen- und Säuglingsalter einige primäre Immundefekte mit einer lebensbedrohlichen Infektion manifestieren. Es wurden daher immunologische „Notfallsituationen“ definiert, in denen ein sofortiges Handeln zur schnellen Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig ist. Zu diesen medizinischen Notfällen zählen insbesondere ein schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), ein primäres Hämophagozytosesyndrom und die schwere kongenitale Neutropenie (SCN).

**Kernaussage 13:** Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter ( $<500/\mu\text{l}$ , V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

### starker Konsens

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API Homepage ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)) und der DGfI Homepage ([www.immunologie.de](http://www.immunologie.de)) zu finden.

## 19. Stellenwert von Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie

Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem primären Immundefekt bedarf es einer richtigen Interpretation von immunologischen Befunden, Kenntnis im Einsatz und der klinischen Bewertung einer spezialisierten weiterführenden Diagnostik sowie Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen, die nur in Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie geleistet werden kann. Insbesondere auch die Einleitung spezieller Therapiemaßnahmen (z.B. fundierte Entscheidung zur Stammzelltransplantation, Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika) erfordert Erfahrung und Kenntnis im rasch wachsenden Feld der primären Immundefekte. In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen, wie z.B. der Hämophilie [234], ist eine Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in immunologischen Zentren zu empfehlen, um die Morbidität und die Mortalität der Patienten zu senken. Für Patienten mit primärem Immundefekt, für die eine Stammzelltransplantation empfohlen wird, stellte eine Expertengruppe von über 30 Immunologen und Transplantationsmedizinern eine Empfehlung auf [235]. In dieser Veröffentlichung werden insbesondere die Wichtigkeit einer



frühzeitigen Diagnosestellung von primären Immundefekten und die gemeinsame weiterführende Betreuung dieser Patienten durch immunologische Experten hervorgehoben.

Der **Gemeinsame Bundesausschuss** (G-BA) hat zur Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V in der Sitzung vom 18. Dezember 2008 eine Konkretisierung der Diagnostik und Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen beschlossen. Für die Behandlung dieser Patienten (Kinder und Erwachsene) wird vom G-BA gefordert: „Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams müssen über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen verfügen und regelmäßig an spezifischen Fortbildungsveranstaltungen sowie interdisziplinären Fallkonferenzen teilnehmen.“

**Kernempfehlung 14:** Bei Diagnose eines primären Immundefekts soll ein in der Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrener Arzt in die Betreuung einbezogen werden.

#### **starker Konsens**

### **20. Offene Fragen und zu erhebende Daten**

Aus den identifizierten Daten wird deutlich, dass eine prospektive Studie zur Evaluation der Sensitivität und Spezifität der hier aufgestellten Warnzeichen für primäre Immundefekte (s. Kernempfehlung 5) notwendig ist. Zusätzlich sollte eine prospektive multizentrische Untersuchung zeigen, welcher Anteil der primären Immundefekte durch die empfohlene Basisdiagnostik erfasst wird. Die systematische Erfassung von Patienten mit primären Immundefekten in Registern, wie z.B. dem europäischen Register der ESID ([www.esid.org](http://www.esid.org)), kann eine nützliche Plattform für die Evaluation der hier formulierten Warnzeichen darstellen. Studien aus anderen Ländern legen nahe, dass die Diagnoserate v.a. durch Fortbildungsmaßnahmen von ärztlichen Kollegen gesteigert werden kann [236]. Eine Evaluation unter Allgemeinärzten in den USA zeigte, dass sich viele Ärzte der existierenden professionellen Leitlinien gar nicht bewusst sind [237]. Dies zeigt die große Bedeutung von Fortbildungsmaßnahmen zu primären Immundefekten insbesondere in der Gruppe der niedergelassenen Kollegen. Die hier veröffentlichte Leitlinie wurde 2012 in verschiedenen deutschen Zeitschriften veröffentlicht, auf Kongressen vorgesellt und auf der Homepage von relevanten Fachgesellschaften verlinkt. Für die Implementierung der überarbeiteten Version werden weitere Vertriebsmöglichkeiten diskutiert werden.

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis:

**ADA:** Adenosindesaminase  
**AIDS:** Acquired immunodeficiency syndrome  
**AIN:** Autoimmun-Neutropenie  
**AIHA:** Autoimmun-hämolytische Anämie  
**ALPS:** Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom  
**APDS:** Activated PI3K Delta Syndrom  
**APECED:** Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie  
**AP50:** Alternative pathway  
**AT:** Ataxia teleangiectasia  
**AWMF:** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)  
**BCG:** Bacille Calmette Guérin  
**BTK:** Bruton's tyrosine kinase  
**CARD9:** Caspase recruitment domain family member 9  
**CARD11:** Caspase recruitment domain family member 11  
**CARMIL2:** Capping protein regulator and myosin 1 linker 2  
**CD27:** Cluster of differentiation 27 = Oberflächenantigen 27  
**CD70:** Cluster of differentiation 70 = Oberflächenantigen 70  
**CED:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen  
**CGD:** Chronic granulomatous disease = Septische Granulomatose  
**CH50:** Gesamthämolytische Komplementaktivität  
**CFI:** Complement factor I  
**CID:** Combined immune deficiency= kombinierter Immundefekt  
**CMC:** Chronische mukokutane Candidiasis  
**CMV:** Cytomegalovirus = Zytomegalie-Virus  
**CNV:** Copy number variation  
**CORO1A:** Coronin 1A  
**CTLA4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4  
**CVID:** Common variable immunodeficiency = variables Immundefektsyndrom  
**DNA:** Desoxyribonukleinsäure  
**DOCK8:** Dedicator of cytokinesis 8  
**EBV:** Epstein-Barr-Virus  
**EDA-ID:** Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt  
**ELVIS:** Akronym für Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe  
**ESID:** European Society for Immunodeficiencies  
**FAAP24:** Fanconi anemia-associated protein 24  
**FHL:** Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose  
**GARFIELD:** Akronym für Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung  
**GATA2:** GATA binding protein 2  
**G-BA:** Gemeinsamer Bundesausschuss  
**GH:** Growth hormone  
**grampos. Erreger:** Grampositive Erreger  
**gramneg. Erreger:** Gramnegative Erreger  
**HHV-8:** Humanes Herpesvirus Typ 8  
**H. influenzae:** Hämophilus influenzae  
**HIES:** Hyper-IgE-Syndrom  
**HIGM:** Hyper-IgM-Syndrom  
**HLH:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose  
**HPV:** Humanes Papillomavirus  
**HSZT:** Hämatopoetische Stammzelltransplantation  
**IDF:** Immune Deficiency Foundation  
**IKK $\beta$ :** I $\kappa$ B Kinase  
**IL-10:** Interleukin 10  
**IL-12 und IL12R $\beta$ 1:** Interleukin 12 und Interleukin 12-Rezeptor  $\beta$ 1  
**IL-17 und IL-17RA:** Interleukin 17 und Interleukin 17-Rezeptor  
**IFN- $\gamma$ :** Interferon-gamma  
**IgA:** Immunglobulin A

**IgG:** Immunglobulin G  
**IgE:** Immunglobulin E  
**IgM:** Immunglobulin M  
**ITK:** Interleukin-2-Inducible T-cell Kinase  
**ITP:** Idiopathische thrombozytopenische Purpura  
**IPEX:** Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked  
**IRAK-4:** Interleukin-1 receptor-associated kinase 4  
**ITP:** Immuno-thrombozytopenie  
**IUIS:** International union of immunological societies  
**JIA:** Juvenile idiopathische Arthritis  
**JMF:** Jeffrey Modell Foundation  
**KRECS:** Immunglobulin K-deleting recombinant excision circles  
**LAD:** Leukocyte adhesion deficiency  
**MAGT1:** Magnesium cation transporter protein  
**MDS:** Myelodysplastisches Syndrom  
**MHC-I-Defizienz:** Major histocompatibility complex I Defizienz  
**MHC-II-Defizienz:** Major histocompatibility complex II Defizienz  
**MMR:** Masern, Mumps, Röteln  
**MyD88:** Myeloid differentiation primary response protein  
**NBS:** Nijmegen-Breakage-Syndrom  
**NEMO:** Nuclear factor kappa B (NFkB) essential modifier  
**NFKB1:** Nuclear Factor Kappa B Subunit 1  
**NGS:** Next-generation sequencing  
***N. meningitides*:** Neisseria meningitides  
**NOMID:** Neonatal onset multisystem inflammatory disorder  
**NTM:** Nichttuberkulöse Mykobakterien  
**OS:** Omenn-Syndrom  
***P. aeruginosa*:** Pseudomonas aeruginosa  
**PJP:** *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie  
**PEPAC:** Physician Education and Patient Awareness Campaign  
**PID:** Primary Immunodeficiency = primärer Immundefekt  
**PLAID:** PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation  
**PNP:** Purin-Nukleosid-Phosphorylase  
**RAC-2:** Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 2 (Rho Family, Small GTP Binding Protein Rac2)  
**RAG:** Recombination-activating genes  
***S. aureus*:** *Staphylococcus aureus*  
***S. pneumoniae*:** *Streptococcus pneumoniae*  
**SAP:** SLAM-assoziiertes Protein  
**SCID:** Severe combined immunodeficiency = schwerer kombinierter Immundefekt  
**SCN:** Severe chronic/congenital neutropenia = schwere chronische/angeborene Neutropenie  
**SLE:** Systemischer Lupus erythematodes  
**SLIPI:** Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte  
**STAT1 und STAT3:** Signal transducer and activator of transcription 1 bzw. 3  
**STK4:** Serine/Threonine Kinase 4  
**TBK1:** TANK Binding Kinase 1  
**TLR3:** Toll-like receptor 3  
**TRAF3:** TNF receptor-associated factor 3  
**TRECs:** T-cell-receptor excision circles  
**TRIF:** TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β  
**UNC93B1:** Unc-93 homolog B1  
**VEO-IBD:** very early onset inflammatory bowel disease  
**WAS:** Wiskott-Aldrich-Syndrom  
**WES:** Whole exome sequencing  
**WGS:** Whole genome sequencing  
**WHIM:** Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis  
**XIAP:** X-linked inhibitor of apoptosis protein  
**XLA:** X-linked agammaglobulinemia  
**XLF:** XRCC4-like factor  
**XLP:** X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung  
**ZAP70:** Zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70

## **Beteiligte Fachgesellschaften, Vereine, Verbände 2. Version von 2017:**

**Federführung:** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

**Beteiligung:** Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ohne Stimmrecht), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) (ohne Stimmrecht), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai).

## **Moderation der Konsensuskonferenz am 20.01.2017:**

PD Dr. Tobias Weberschock<sup>1,2</sup> (zertifizierter Leitlinienberater der AWMF)

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt. <sup>2</sup>Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt

**Externe Experten:** Das Kapitel „14. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten“ wurde zusätzlich von Herrn Dr. Klaus Schwarz und Herrn Prof. Dr. Kaan Boztug als externe Experten evaluiert.

## **Finanzielle Unterstützung der Leitlinienentwicklung:**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)  
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)  
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)  
PROimmun e.V.  
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

**Autoren der Erstauflage AWMF-Leitlinie (S2k) Diagnostik primärer Immundefekte  
Stand 12/2011 [147]:**

**Autoren:** Susan Farmand<sup>1</sup>, Ulrich Baumann<sup>2</sup>, Horst von Bernuth<sup>3</sup>, Michael Borte<sup>4</sup>, Elisabeth Förster-Waldl<sup>5</sup>, Karsten Franke<sup>6</sup>, Pirmin Habermehl<sup>7</sup>, Petra Kapaun<sup>8</sup>, Gerd Klock<sup>9</sup>, Johannes Liese<sup>10</sup>, Reinhard Marks<sup>11</sup>, Rainer Müller<sup>12</sup>, Thomas Nebe<sup>13</sup>, Tim Niehues<sup>14</sup>, Volker Schuster<sup>15</sup>, Klaus Warnatz<sup>16</sup>, Torsten Witte<sup>17</sup>, Stephan Ehl<sup>1</sup>, Ilka Schulze<sup>1</sup>

**Koordination der Leitlinie:** Stephan Ehl, Ilka Schulze

<sup>1</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Sektion für Pädiatrische Immunologie und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg, <sup>2</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, <sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, <sup>4</sup>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig, <sup>5</sup>AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, <sup>6</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Kampenstr. 51, 57072 Siegen, <sup>7</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, Kinderarztpraxis, Neue Mainzer Str. 76-78, 55129 Mainz-Hechtsheim, <sup>8</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, 20253 Hamburg, <sup>9</sup>dsai, Regionalgruppe Frankfurt, Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, <sup>10</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, <sup>11</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, <sup>12</sup>Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, <sup>13</sup>Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD), MVZ Onkologikum Frankfurt, Hämatologisches Speziallabor, Gartenstr. 134, 60596 Frankfurt/Main, <sup>14</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, <sup>15</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Liebigstr. 20a, 04103 Leipzig, <sup>16</sup>Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM) und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg, <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Carl-Neuberg-Str.1, 30625 Hannover

**Warnzeichen der Erstauflage:**

<b>Kernaussage 4:</b> Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren:	
<b>Warnzeichen für primäre Immundefekte</b>	
<b>Kinder</b>	<b>Erwachsene</b>
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ <b>ELVIS</b> “ <b>Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe</b>
2.	Immundysregulation: „ <b>GARFIELD</b> “ <b>Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung</b>
3.	Gedeihstörung Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie

**Konsens**

**IUIS-Klassifikation 2015:** Einteilung in Erkrankungsgruppen [1]

1. Immundefekte, die zelluläre und humorale Immunität betreffen
2. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Erscheinungen
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
4. Erkrankungen mit Immundysregulation
5. Angeborene Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der intrinsischen oder natürlichen Immunität
7. Autoinflammatorische Erkrankungen
8. Komplementdefekte
9. Phänokopien primärer Immundefekte

**Weitere internationale Richtlinien oder diagnostische Algorithmen:**

**Bonilla et al. 2015 [44]** (Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology)

- ⇒ sehr ausführliche Leitlinie, die insgesamt 239 detaillierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von primären Immundefekten enthält.

**The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies [238]**

Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, Fatima Ailal, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, H. Bobby Gaspar, Steven M. Holland, Christoph Klein, Shigeaki Nonoyama, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Capucine Picard, Jennifer M. Puck, Kathleen E. Sullivan, and Mimi L. K. Tang. *J Clin Immunol.* 2015; 35(8): 727–738.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659854/>

- ⇒ Experten-basierte graphische Darstellung diagnostischer Algorithmen ausgehend von typischen Phänotypen



**JMF-Warnzeichen für Kinder und Erwachsene (<http://www.info4pi.org>).**

## 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Four or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3 Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4 Two or more pneumonias within 1 year.
- 5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 9 Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 10 A family history of PI.

## 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency FOR ADULTS

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Two or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3 One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4 Chronic diarrhea with weight loss.
- 5 Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6 Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7 Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8 Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9 Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10 A family history of PI.

**JMF 4 Stages of Testing for PID (Primary Immunodeficiency) (<http://www.info4pi.org>).**

## 4 Stages of Testing for Primary Immunodeficiency

- 1
  - History and physical examination, height and weight
  - CBC and differential
  - Quantitative Immunoglobulin levels IgG, IgM, IgA (related to age)
- 2
  - Specific antibody responses (tetanus, diphtheria)
  - Response to pneumococcal vaccine (pre/post) (for ages 3 and up)
  - IgG subclass analysis
- 3
  - Candida and Tetanus skin tests
  - Lymphocyte surface markers CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56
  - Mononuclear lymphocyte proliferation studies (using mitogen and antigen stimulation)
  - Neutrophil oxidation burst (if indicated)
- 4
  - Complement screening CH50, C3, C4
  - Enzyme measurements (adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
  - Phagocyte studies (surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)
  - NK cytotoxicity studies
  - Further complement studies AH50
  - Neo antigen to test antibody production
  - Other surface/cytoplasmic molecules
  - Cytokine receptor studies
  - Family/genetic studies

**Aktualisierte SLIPI-Warnzeichen für Erwachsene von 2015 (Original und deutsche Übersetzung) [145]**

**VARNINGSTECKEN**

för primär immunbrist (PID) hos vuxna

Stämmer ett eller flera av följande varningstecken in, bör utredning avseende primär immunbrist övervägas:

1.  $\geq 4$  antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år under 2-3 år, exempelvis otitis media, sinuit, bronkit eller pneumoni
  2. Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika eller upprepade recidiv
  3.  $\geq 2$  svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
  4.  $\geq 2$  röntgenverifierade sinuiter eller pneumonier under en period av 3 år
  5. Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens
  6. Känd primär immunbristsjukdom i familjen
- 

**Übersetzung: Warnzeichen für einen primären Immundefekt bei Erwachsenen**

**Eine Abklärung hinsichtlich eines primären Immundefekts sollte erwogen werden, wenn eins oder mehrere der folgenden Warnzeichen vorhanden sind:**

1. Vier oder mehr Atemwegsinfektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie innerhalb eines Jahres über 2-3 Jahre, z.B. Otitis, Sinusitis, Bronchitis oder Pneumonie
2. Schlechter oder ausbleibender Effekt einer antibiotischen Behandlung oder wiederholte Rezidive
3. Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen, z.B. Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis oder Weichteilinfektionen
4. Zwei oder mehr röntgenologisch verifizierte Sinusitiden oder Pneumonien über einen Zeitraum von 3 Jahren
5. Infektionen mit ungewöhnlicher Lokalisation und/oder durch ungewöhnliche Erreger verursacht
6. Bekannter primärer Immundefekt in der Familie

## **ESID-Warnzeichen ([www.esid.org](http://www.esid.org): Originalzitate und deutsche Übersetzung)**

### **The 6 ESID warning signs for ADULT primary immunodeficiency diseases**

Die 6 Warnzeichen der ESID für das Vorliegen eines Primären Immundefekts im Erwachsenenalter sind:

#### **1. Four or more infections requiring antibiotics within one year (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia)**

1. Vier oder mehr Infektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie innerhalb eines Jahres (Otitis, Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie)

#### **2. Recurring infections or infection requiring prolonged antibiotic therapy**

2. Rezidivierende Infektionen oder Infektion mit der Notwendigkeit einer prolongierten antibiotischen Therapie

#### **3. Two or more severe bacterial infections (osteomyelitis, meningitis, septicemia, cellulitis)**

3. Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis, Zellulitis)

#### **4. Two or more radiologically proven pneumonia within 3 years**

4. Zwei oder mehr radiologisch gesicherte Pneumonien innerhalb von 3 Jahren

#### **5. Infection with unusual localization or unusual pathogen**

5. Infektion an außergewöhnlicher Stelle oder mit ungewöhnlichem Erreger

#### **6. PID in the family**

6. Vorliegen eines primären Immundefekts in der Familie

## **Warnzeichen der PID-Algorithmen [\[22\]](#)**

Warnzeichen Kinder  $\geq 1$  Jahre: Evaluation indiziert, wenn mindestens eines positiv ist. Eine Kombination mehrerer Warnzeichen macht PID (=primärer Immundefekt) wahrscheinlicher.

1. Pathologische Infektionsanfälligkeit: „ELVIS“
2. Indizierte antibiotische Therapie ohne heilenden Effekt
3. Gedeihstörung (mit/ohne chronische Diarrhoe)
4. Komplikationen nach Lebendimpfung (Impfinfektion)
5. Auffällige Familienanamnese (z.B. Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, unklare Todesfälle)
6. Labor: z.B. Lymphopenie  $< 1500 / \mu\text{L}$ ; Neutropenie  $< 500 / \mu\text{L}$ , Immunglobuline vermindert (altersabhängige Normwerte!)

### Zusätzliche Warnzeichen bei Säuglingen:

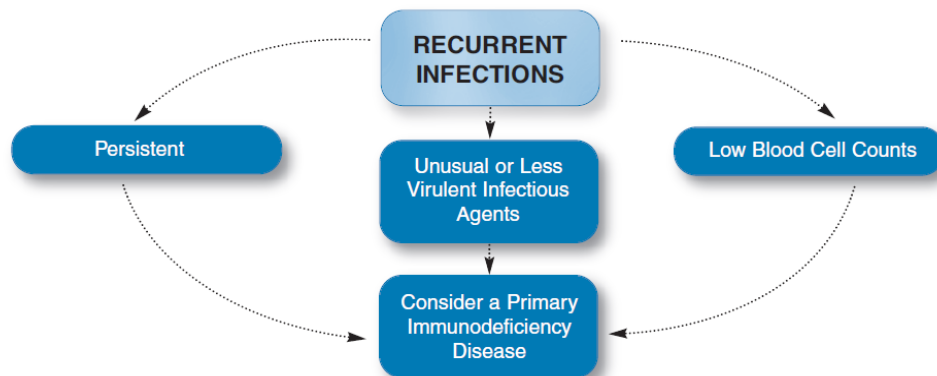
1. Persistierende Dermatitis, insbesondere vor dem 2. Lebensmonat
2. Verspäteter Abfall der Nabelschnur

Pathologische Infektionsanfälligkeit E.L.V.I.S.:

- **Erreger:** Hier weisen vor allem opportunistische Erreger, d.h. Erreger, die auch normale Personen kolonisieren aber bei Immundefekten invasiv werden können, auf einen PID (=primären Immundefekt) hin.
- **Lokalisation:** Monotope Infektionen lassen eher an anatomische Ursachen denken, polytope Infektionen an Abwehrdefekte, die sich systemisch auswirken. Ebenso können untypische Lokalisation für einzelne Erreger (z.B. Hirnabszess durch Aspergillus) Hinweis auf PID (=primären Immundefekt) geben
- **Verlauf:** Ein unerwartet chronischer oder rezidivierender Verlauf einer Infektion, sowie unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie (siehe auch Warnzeichen 2).
- **Intensität:** = Schweregrad. Ungewöhnlich schwer verlaufende Infektionen sollten an einen PID (=primären Immundefekt) denken lassen. Major-Infektionen (wie Pneumonien, Meningitiden etc.) überwiegen meist, aber auch persistierende und über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen (wie Otitis media, akute Gastroenteritis) sind verdächtig auf PID (=primären Immundefekt).
- **Summe der Infektionen:** werden von den Betroffenen bzw. Patienteneltern meist als führendes Symptom erwähnt (Hier kann ein Fieberkalender hilfreich sein). Es ist nicht möglich, einen exakten „cut-off“ für „noch normale“ Anzahl und pathologische Häufung anzugeben. Als Annäherungswerte (bei Kleinkindern) können gelten:  $\geq$  acht Minorinfektionen pro Jahr,  $\geq$  zwei Pneumonien oder schwere Sinusitiden pro Jahr.

**Autoren der PID Algorithmen [22]:** PD Dr. U. Baumann (Hannover), Prof. Dr. B. Belohradsky (München), Dr. H. v. Bernuth (Berlin), Prof. Dr. W. Friedrich (Ulm), Dr. Dr. R. Linde (Frankfurt), Prof. Dr. T. Niehues (Krefeld), PD Dr. E. Renner (München), Dr. I. Schöndorf (Frankfurt), Dr. I. Schulze (Freiburg), Prof. Dr. V. Wahn (Berlin), PD Dr. K. Warnatz (Freiburg)

**IDF Guideline [142]**



**Suspect a primary immunodeficiency if:**

- » There are recurrent infections or there is an unusual or persistent infection
- » A usually mild childhood disease takes a turn for the worse (may become life-threatening)
- » Blood cell counts are low or persistently high

**KEY CONCEPTS**

SITE OF INFECTIONS	POSSIBLE CAUSE	SCREENING DIAGNOSTIC TESTS
Upper Respiratory Tract	Antibody or Complement Deficiency	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; isohemagglutinins; CH50
Lower Respiratory Tract	Antibody or Complement Deficiency; T Cell Deficiency; Phagocytic Cell Defect	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; isohemagglutinins; CH50; WBC with manual differential to count neutrophils, lymphocytes and platelets; Respiratory Burst Assay
Skin, internal organs	Phagocytic Cell Defect	Respiratory Burst Assay/CD11/CD18 Assay
Blood or Central Nervous System (meninges)	Antibody or Complement Deficiency	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; CH50

**Autoren der IDF-Guidelines [142]:** Rebecca H. Buckley, MD (Editor), Mark Ballow, MD; Melvin Berger, MD, PhD; R. Michael Blaese, MD; Francisco A. Bonilla, MD, PhD; Mary Ellen Conley, MD; Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD; Alexandra H. Filipovich, MD; Thomas A. Fleisher, MD; Ramsey Fuleihan, MD; Erwin W. Gelfand, MD; Steven M. Holland, MD; Richard Hong, MD; Richard B. Johnston, Jr, MD; Roger Kobayashi, MD; Howard Lederman, MD, PhD; David Lewis, MD; Harry L. Malech, MD; Bruce Mazer, MD; Stephen Miles, MD; Hans D. Ochs, MD; Jordan Orange, MD, PhD; Jennifer Puck, MD; William T. Shearer, MD, PhD; E. Richard Stiehm, MD; Kathleen Sullivan, MD, PhD; Jerry A. Winkelstein, MD.

**Autoren der SLIPI-Richtlinien [144]:** Prof. Janne Björkander (Jönköping), Dr. Maria Björkqvist (Örebro), ÖL Nicholas Brodszki (Lund), Prof. Anders Fasth (Göteborg), Prof. Pia Forsberg (Linköping), ÖL Vanda Friman (Göteborg), ÖL Carl Granert (Stockholm), ÖL Günther Göran (Uppsala), Prof. Lennart Hammarström (Stockholm), Dr. Göran Jönsson (Lund), ÖL Peter Lanbeck (Malmö), ÖL Kerstin Löfdahl (Göteborg), ÖL Lars Marthinsen (Halmstad), ÖL Hans Matsols (Falun), ÖL Ann-Margreth Olinder-Nielsen (Jönköping), ÖL Sólveig Óskarsdóttir (Göteborg), Doc Karlis Pauksens (Uppsala), ÖL Per Wågström (Jönköping), ÖL Anders Åhlin (Stockholm)