



| | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| AWMF-Register Nr. | 027/050 | Klasse: | S2k |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|

Leitlinie

„Diagnostik von primären Immundefekten“

Koordination der Leitlinie: Stephan Ehl, Ilka Schulze

Autoren: Susan Farmand¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Michael Borte⁴, Elisabeth Förster-Wald⁵, Karsten Franke⁶, Pirmin Habermehl⁷, Petra Kapaun⁸, Gerd Klock⁹, Johannes Liese¹⁰, Reinhard Marks¹¹, Rainer Müller¹², Thomas Nebe¹³, Tim Niehues¹⁴, Volker Schuster¹⁵, Klaus Warnatz¹⁶, Torsten Witte¹⁷, Stephan Ehl¹, Ilka Schulze¹

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

Einleitung

Primäre Immundefekte sind angeborene Störungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2009 in 8 Gruppen eingeteilt werden (s. Anhang, International Union of Immunological Societies (IUIS) classification 2009). Primäre Immundefekte zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu Prävalenzen der mittlerweile mehr als 170 verschiedenen, meist bereits molekulargenetisch definierten Immundefekte fehlen. Aus Daten aus den USA wird die Prävalenz für einen klinisch relevanten Immundefekt zwischen 1:1200 und 1:2000 geschätzt [1]. 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 [2]. Auch in Deutschland wird nur ein kleiner Teil von Patienten rechtzeitig diagnostiziert und einer adäquaten Behandlung zugeführt. Um die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter 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) eine interdisziplinäre S2 Leitlinie zur Diagnostik von Primären Immundefekten erstellt.

Methodik

Im April 2010 fand ein erstes Arbeitsgruppentreffen zur Entwicklung der Leitlinie statt. Hierbei nahmen Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) teil. In diesem Treffen wurde die Leitlinienentwicklung und das Niveau der S-Klasse diskutiert [3]. Für die zur Erarbeitung des Manuskriptes aufgestellten Fragen konnten keine randomisierten, kontrollierten Studien identifiziert werden. Grundlage der Leitlinie sind daher im Wesentlichen Expertenmeinungen auf der Basis bereits verfügbaren 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).

Es wurde nach den Beschlüssen dieses Arbeitsgruppentreffens ein Manuskript erstellt, das den Teilnehmern des geplanten nominalen Gruppenprozesses im Januar 2011 zugeschickt wurde. Der nominale Gruppenprozess zur Konsensusfindung fand im April 2011 statt und wurde von Frau Dr. Cathleen Mücke-Borowski von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) (AWMF) moderiert.

Der Ablauf gestaltete sich nach den Empfehlungen der AWMF [4] [5] wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/welchem Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und über alle inhaltlichen und/oder sprachlichen Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Es nahmen Vertreter folgender Fachgesellschaften, Vereinigungen und Verbände teil: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), 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), AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ohne Stimmrecht), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai).

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

Tabelle 1: Klassifikation der Konsensusstärke [6]

| | |
|--------------------------|--|
| starker Konsens | Zustimmung von ≥ 95 % der Teilnehmer |
| Konsens | Zustimmung von $\geq 75 - 95$ % der Teilnehmer |
| mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von $\geq 50 - 75$ % der Teilnehmer |
| kein Konsens | Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer |

Durch die Bildung einer interdisziplinärer 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 der Teilnehmer siehe externe Tabelle).

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wurde für 3 Jahre festgelegt.

Die Entwicklung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargestellt.

Verantwortliche für die Überarbeitung der Leitlinie: Dr. Ilka Schulze, Dr. Susan Farmand.

1. Infektanfälligkeit als Leitsymptom für einen primären Immundefekt

Eine pathologische Infektanfälligkeit ist in den meisten Fällen das führende Symptom eines primären Immundefekts. Die Abgrenzung zur physiologischen Infektanfälligkeit ist schwierig, da keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vorliegen, welche Anzahl, Art und welcher Verlauf von Infektionskrankheiten noch 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 [7] 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 Infektanfälligkeit altersabhängig ist und daher auch die pathologische Infektanfälligkeit für Kinder und Erwachsene unterschiedlich definiert werden muss. Größere prospektive, epidemiologische Untersuchungen zur physiologischen Infekthäufigkeit, die über Atemwegsinfekte hinausgehen, liegen nicht vor. Die Beeinflussung der Infekthäufigkeit durch zahlreiche weitere Faktoren wie soziale Strukturen, Familiengröße oder Besuch einer Kindertagesstätte [8] erschweren es, einen oberen Grenzwert für die physiologische Infekthäufigkeit anzugeben.

2. „ELVIS“ als Akronym für eine pathologische Infektanfälligkeit

Zeichen einer pathologischen Infektanfälligkeit können Infektionen durch opportunistische **Erreger** sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, wie z.B. eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii*, eine Candida-Sepsis, eine Darminfektionen durch Cryptosporidien oder Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch atypische Mykobakterien [9] [10] [11] [12]. Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern wie z.B. Pneumokokken oder Herpes- simplex-Viren können auf einen primären Immundefekt hinweisen [13]. Wiederholten Infektionen mit mikrobiologisch verwandten Erregern (z.B. bekapselte Bakterien) kann eine spezifische pathologische Infektanfälligkeit zugrunde liegen.

Die **Lokalisation** der Infektion kann ein Hinweis für eine pathologische Infektanfälligkeit sein. Im Allgemeinen lassen *monotope* Infektionen eher an anatomische Ursachen, *polytope* Infektionen hingegen eher an eine systemische Abwehrschwäche denken. Eine pathologische Infektanfälligkeit kann auch durch *atypische* Lokalisationen von Infektionen, z.B. ein Hirnabszess durch *Aspergillus* spp. oder ein Leberabszess durch *S. aureus* charakterisiert sein [14] [15].

Der protrahierte **Verlauf** von Infektionen oder ein unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische Infektanfälligkeit [16]. Zu ungewöhnlichen Verläufen von Infektionserkrankungen gehören auch Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, die nach Lebendimpfungen, wie z.B. nach BCG-Impfung, auftreten können [17].

Schließlich kann der Schweregrad (die **Intensität**) von Infektionserkrankungen Ausdruck einer pathologischen Infektanfälligkeit sein [18]. 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 [19].

Die Zahl der Infektionen (die **Summe**) wird gerade von den Betroffenen bzw. Patientenern oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalendarer beträchtliche Unterschiede bestehen können. Rezidivierende Infektionen können ein wesentliches Charakteristikum von

Patienten mit primären Immundefekten sein. Wie bereits oben erwähnt, ist jedoch die Angabe von exakten Normwerten für die „noch normale“ Anzahl bzw. eine pathologische Häufung von Infektionen schwierig.

Die genannten Parameter zur Charakterisierung einer pathologischen Infektanfälligkeit wurden von einer deutschen Expertengruppe unter dem Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme) zusammengefasst [20].

Kernaussage 1: Pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch **E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität und **S**umme (**ELVIS**), ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte.

starker Konsens

3. Störung der Immunregulation als Leitsymptom für primäre Immundefekte

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 und 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 2) [21]. Während bei pathologischer Infektanfälligkeit häufiger an einen angeborenen Immundefekt gedacht wird, werden Patienten mit Leitsymptomen einer Immundysregulation viel zu selten auf einen Immundefekt abgeklärt.

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

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige **Granulome** („sarcoid-like lesions“) können die erste Manifestation eines Immundefekts sein. Sie treten vor allem in der Lunge, in lymphatischen Geweben, im Darm und in der Haut auf [22]. Eine Assoziation mit Erregern (z.B. atypische 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 [23]. Besonders häufig finden sich Granulome bei Patienten, die neben dem Antikörpermangel auch einen T-Zell-Defekt aufweisen (LOCID, late-onset combined immunodeficiency) [24]. Sie können auch ein Leitsymptom bei SCID-

Varianten (v.a. RAG-Defekt) und anderen kombinierten Immundefekten einschließlich radiosensitiven Immundefekten (z.B. Ataxia teleangiektasia) sein [25].

Autoimmunität ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten. Am häufigsten sind Autoimmunzytopenien (v.a. bei humoralen Immundefekten, kombinierten Immundefekten, ALPS, Wiskott-Aldrich-Syndrom, IPEX) und Autoimmunthyreoiditis. Ca. 12% bis 20% der Patienten mit CVID entwickeln eine Autoimmunzytopenie, die oftmals auch der Präsentation mit einer diagnoseweisenden Infektanfälligkeit vorausgeht [26] [27] [28] [29]. Weitere Autoimmunmanifestationen bei Immundefekten können durch Autoantikörper, aber auch durch T-Zellen vermittelt sein und umfassen u.a. rheumatoide Arthritis, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie, Alopezie, Diabetes mellitus, M. Addison oder Hypoparathyreoidismus [30].

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 [31]. Rezidivierendes unklares Fieber kann auch die erste Manifestation einer zyklischen Neutropenie [32] oder einer familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (FHL) sein [33].

Ekzematöse Hauterkrankungen sind ein wesentliches Zeichen von primären Immundefekten. Hierzu gehören vor allem früh beginnende, oft schwer zu therapierende Ekzeme bis hin zur Erythrodermie (z.B. bei Omenn-Syndrom, IPEX-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom). 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 Teleangiektasia [34].

Lymphoproliferation beschreibt die pathologische Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten. Sie ist das wesentliche Leitsymptom beim Autoimmun-Lymphoproliferativem Syndrom (ALPS) sowie den X-chromosomalen lymphoproliferativen Syndromen (XLP) [35] [36]. Auch bei der FHL ist die Hepatosplenomegalie ein diagnostisches Kriterium [33]. Bei Antikörpermangelsyndromen (CVID, manche Hyper-IgM-Syndrome) ist vor allem die Splenomegalie häufig. Des Weiteren findet sich oftmals eine nodulär-lymphoide Hyperplasie im Darm [16]. Chapel et al. (2008) fanden in ihrer CVID-Kohorte von 334 Patienten aus 7 europäischen Zentren bei 54% der Patienten Zeichen einer **Lymphoproliferation** [37]. Auch

bei kombinierten Immundefekten kann Lymphoproliferation eine wesentliche Manifestation sein, noch bevor eine relevante Infektanfälligkeit 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 bei CGD, NEMO-Defekt, XLP2, Defekten im IL-10/IL-10-Rezeptor oder kombinierten Immundefekten das entscheidende Leitsymptom sein [36] [38]. 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 [16].

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 Infektanfälligkeit einhergehen.

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten kann das Akronym „**GARFIELD**“ (**G**ranulome, **A**utoimmunität, **r**ezidivierendes **F**ieber, **u**ngewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, **c**hronische **D**armentzündung) eingeführt werden.

Kernaussage 2: Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.

starker Konsens

Tabelle 2: Immundysregulation und maligne Erkrankungen bei primären Immundefekten

| Typische klinische Manifestation | Primärer Immundefekt (Beispiele) | Leitsymptome außer Infektanfälligkeit (Auswahl) |
|--|---|---|
| Ausschließlich Immundysregulation | Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) | Autoimmunität, chronische Lymphoproliferation [35] |
| | Periodische Fiebersyndrome | Fieber, Serositis [39] |
| | Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL) | Fieber, Lymphoproliferation, Zytopenien, neurologische Störungen [40] |
| Vorwiegend Immundysregulation + pathologische Infektanfälligkeit | Komplementdefekte (C1q/r/s, C2 und C4) | SLE ähnliches Krankheitsbild [41] |
| | Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie (APECED) | Autoimmune Endokrinopathien, mukokutane Candidiasis [21] |
| | Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked (IPEX-Syndrom) | Chronische Diarrhoe, Ekzeme, IgE-Erhöhung, autoimmune Endokrinopathien [21] |
| Pathologische Infektanfälligkeit + Immundysregulation | Antikörpermangelkrankungen, z.B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom | Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, Granulome [26] |
| | Omenn-Syndrom | Neonatale Erythrodermie, Lymphoproliferation [21] |
| | Atypischer schwerer, kombinierter Immundefekt (atypischer SCID) | Ekzeme, Granulome, entzündliche Darmerkrankung, Autoimmunzytopenien [42] |
| | Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) | Ekzeme, Petechien [43] |
| | Septische Granulomatose (CGD) | Chronisch entzündliche Darmerkrankung [44] |
| | Autosomal dominantes Hyper-IgE-Syndrom (HIES) | Ekzeme, IgE-Erhöhung [45] |
| | Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID) | Kolitis [46] |
| | X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP) | Vaskulitis, Lymphoproliferation [36] |
| Pathologische Infektanfälligkeit + maligne Erkrankung | DNA-Reparatur-Defekte (z.B. Ataxia teleangiectasia (AT), Nijmegen-Breakage-(NBS) und Bloom-Syndrom) | Leukämien, Lymphome [47] [48] |
| | X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP-1) | Lymphome [49] |
| | Antikörpermangelkrankungen, z.B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom | Lymphome [49] |
| | Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) | Lymphome [49] |

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-Defekt, Artemis-Defekt), X-chromosomal lymphoproliferativer Erkrankung (XLP1), ALPS und Knorpel-Haar-Hypoplasie auf [\[49\]](#) [\[50\]](#). In der CVID-Kohorte von Chapel et al. entwickelten 6% der Patienten ein maligne Erkrankung, wobei es sich in 50% der Fälle um ein Lymphom handelte [\[37\]](#). Auch bei kombinierten Immundefekten (z.B. Wiskott-Aldrich Syndrom, atypischer SCID) treten häufig Lymphome auf [\[42\]](#) [\[49\]](#).

Syndromale Aspekte wie Dysmorphien (z.B. 22q11-Deletionssyndrom, Hyper-IgE-Syndrom), Albinismus (z.B. Chediak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom), Mikrozephalie (z.B. Nijmegen-Breakage-Syndrom, Cernunnos/XLF-Mangel), Kleinwuchs (z.B. Knorpel-Haar-Hypoplasie, Schimke-Syndrom) oder eine ektodermale Dysplasie (z.B. Anhidrotische Ektodermale Dysplasie mit Immundefekt) können auf einen Immundefekt hinweisen [\[51\]](#).

Ein verspäteter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf einen Granulozytenfunktionsdefekt (z.B. RAC2-Defekt, Leukozytenadhäsionsdefekt) oder einen Defekt der Toll-like-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion (z.B. IRAK-4-Defekt) sein [\[52\]](#) [\[53\]](#). 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) [\[54\]](#). Charakteristischeres Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

6. Manifestation von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Als angeborene Erkrankungen manifestieren sich die meisten primären Immundefekte im Kindesalter. Eine wesentliche Ausnahme sind die Antikörpermangelkrankungen, insbesondere ein CVID, der sich im Median mit ca. 24 Lebensjahren manifestiert [\[16\]](#) [\[37\]](#). Auch das APECED-Syndrom wird oftmals erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen evident [\[55\]](#).

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 primärer Immundefekt spät und oft mit einem atypischen klinischen Bild manifestieren. Häufiger berichtete Beispiele sind die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, die CGD, SCID-Varianten wie z.B. die ADA-Defizienz, ALPS oder XLP [56] [57].

Kernaussage 3: Primäre Immundefekte können sich auch erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter 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 meisten dieser 10 Warnzeichen, die mittlerweile in Warnzeichen für Kinder und Erwachsene unterschieden werden, beschreiben die pathologische Infektanfälligkeit der Patienten. Grundlage der 10 Warnzeichen ist eine Expertenmeinung des Medical Advisory Boards der JMF, die keinem formalen Prozess unterworfen war. Zwar werden die Warnzeichen allgemein als sinnvoll erachtet, es gibt jedoch nur wenige prospektive Daten zu ihrer Validierung.

Eine retrospektive Studie aus Großbritannien untersuchte an 430 pädiatrischen Patienten mit primären Immundefekten (21,4% B-Zell-Defekte, 56,3% T-Zell-Defekte, 17,2% Defekte der Neutrophilen/Monozyten und 5,1% Komplementdefekte) den prädiktiven Wert der 10 JMF-Warnzeichen. Lediglich 4 der 10 Warnzeichen hatten einen hohen positiv prädiktiven Wert (1. „Positive Familienanamnese“ für alle primären Immundefekte, 2. „Mehr als 2 Monate antibiotische Therapie“ für alle primären Immundefekte mit Ausnahme von Komplementdefekten und T-Zell-Defekten, 3. „Gedeihstörung“ für Patienten mit T-Zell-Defekten und Defekten der Neutrophilen und 4. „Tiefsitzende Abszesse (Haut/Organe)“ für Patienten mit Defekten der Neutrophilen) [58]. In einer retrospektiven Studie an 64 Kindern mit diagnostiziertem primären Immundefekt aus Ägypten waren bei der Mehrheit aller Patienten 3 Warnzeichen zu finden [59]. Unter den untersuchten Kindern waren die 3 Warnzeichen „Notwendigkeit für intravenöse, antibiotische Therapie“ (100%), „Gedeihstörung“ (70,3%) und „2 oder mehr Pneumonien innerhalb eines Jahres“ (67,2%) am häufigsten.

Zusammenfassend ist unklar, mit welchem genauen prädiktiven Wert die 10 Warnzeichen zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden können. Es gibt aber Hinweise darauf, dass die Diagnoserate von primären Immundefekten durch die

Veröffentlichung der 10 Warnzeichen verbessert wurde. 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 [60].

8. Modifikationen der Warnzeichen

In verschiedenen Ländern wurden Empfehlungen zur Erkennung von primären Immundefekten formuliert [61] [62] [63]. 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 [64]. 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 [65]. 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, 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 Infektanfälligkeit, 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 [20].

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. 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). Eine erneute Revision der schwedischen Richtlinien erfolgte im Frühjahr 2009 [66]. Auch diese Warnzeichen basieren auf Expertenmeinung und sind bisher nicht systematisch evaluiert worden.

10. Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen

Für Kinder und Erwachsene werden aus den vorher diskutierten Leitsymptomen von primären Immundefekten folgende Warnzeichen aufgestellt:

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

Konsens

11. Differenzialdiagnosen zu primären Immundefekten

Die Differenzialdiagnose einer pathologischen Infektanfälligkeit geht weit über die primären Immundefekte hinaus. Das Asthma bronchiale ist z.B. mit einer erhöhten Frequenz von Lungenentzündungen assoziiert [67]. Auch andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition prädisponieren zu einer erhöhten Infektanfälligkeit [68] [69] [70] [71] [72]. Angeborene Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit sind die zystische Fibrose [73] und die primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom) [74].

Ein wichtiger, häufiger und schwerwiegender sekundäre Immundefekt ist die HIV-Infektion. Darüber hinaus kann auch ein sekundärer Antikörpermangel zu einer pathologischen Infektanfälligkeit führen. Er kann z.B. durch chronischen enteralen oder renalen Verlust, Medikamenteneinnahme (z.B. bestimmte Antiepileptika, Antimalaria-Medikamente, Antirheumatika) oder maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome und Leukämien entstehen [75]. Patienten mit einer erworbenen oder funktionellen Asplenie zeigen eine besondere Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Erregern [76].

Kernaussage 5: Sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen, die mit pathologischer Infektanfälligkeit einhergehen, sind von primären Immundefekten abzugrenzen.

starker Konsens

12. Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für einen primären Immundefekt

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen primären Immundefekten wurde von verschiedenen Autoren evaluiert [77] [78] [79] [80] [81]. 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 meist von einer Erregerexposition abhängt. Neutropenie und Lymphopenie können Begleiterscheinungen einer einfachen, unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch erster Hinweis auf einen Immundefekt [82]. Auch ein Antikörpermangel muss ernst genommen werden und Kontrollen sowie ggf. weitere Untersuchungen nach sich ziehen [83]. Vor allem Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), einer schweren kongenitalen Neutropenie oder einer Agammaglobulinämie können bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken. Bei reproduzierbar auffälligen Laborbefunden sind eine sofortige weitere immunologische Abklärung sowie geeignete protektive Maßnahmen (z.B. antibiotische und antimykotische Prophylaxe, Isolation des Patienten) erforderlich.

Kernaussage 6: Bei reproduzierbar auffälligen Laboruntersuchungen kann trotz fehlender klinischer Hinweise ein primärer Immundefekt vorliegen.

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 [84] [JMF „4 Stages of Testing“ 2009]. Im Differenzialblutbild können Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie oder Thrombopenie erster Hinweis für einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung.

Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte [85]. Die erniedrigten Werte können auf eine verminderte Produktion (z.B. SCID, kongenitale Neutropenie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, chronisches Knochenmarksversagen bei kombinierten Immundefekten) oder ein reduziertes Überleben (z.B. ITP, AIHA, Autoimmun-Neutropenie oder Hämophagozytose) hinweisen [51]. Auch eine Eosinophilie kann im Zusammenhang mit Infektanfälligkeit oder Immundysregulation ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein (z.B. beim Hyper-IgE-Syndrom, Omenn-Syndrom, IPEX-Syndrom) [45]. Schließlich kann auch die morphologische Beurteilung des Blutausstrichs wichtige Hinweise auf einen primären Immundefekt geben (z.B. Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie, Mikrothrombozyten bei Wiskott-Aldrich-Syndrom, Riesengranula bei Chediak-Higashi-Syndrom).

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung (ESID-Register, 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 [86]. 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 Hyper-IgE-Syndrom, Omenn-Syndrom, IPEX-Syndrom) [45], ein erhöhtes IgM (z.B. bei Hyper-IgM-Syndrom, manche Patienten mit NEMO-Defekt) aber auch ein erhöhtes IgG (z.B. bei ALPS) [87].

Kernaussage 7: Bei Verdacht auf primären Immundefekt soll eine Stufendiagnostik erfolgen: Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgA, IgM, IgG, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).

Konsens

14. 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 [88]. 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 [89]. 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 [90], in manchen Fällen aber in Kombination mit klinischen Symptomen und Impfantikörperkonzentrationen auch wichtige Hinweise auf Immundefekte geben [91] [92].

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 [93]. Darüber hinaus können sich auch prophylaktische Konsequenzen (z.B. Cotrimoxazol-Prophylaxe bei erniedrigten CD4-Zahlen) aus der Typisierung ableiten. Für die Interpretation der Ergebnisse ist 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 für einen primären Immundefekt liefern. Sie kann aber nicht zwischen den verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden und bietet auch sonst keinen Vorteil gegenüber der Immunglobulinbestimmung.

Die Bestimmung der **CH50** ist ein Globaltest zur Untersuchung des klassischen Komplementweges [78]. 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 [94], so dass diese Tests nicht als Basisuntersuchungen bei Infektanfälligkeit empfohlen werden.

Die Algorithmen zur Labordiagnostik bei primären Immundefekten sind komplex und aufgrund ständiger Fortschritte häufiger 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. 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.

Kernaussage 8: 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

15. Primäre Immundefekte, die durch die Basisdiagnostik nicht erfasst werden

Eine Reihe von Immundefekten wird nicht durch diese Basisdiagnostik erfasst (s. Tabelle 3) [51]. Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität (z.B. Komplementdefekte, IRAK-4 oder NEMO-Defekt, Neutrophilenfunktionsdefekte, Defekte der IL-12/IFN- γ -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 [95], 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-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"> - Die meisten Antikörpermangelkrankungen und schweren, kombinierten Immundefekte - Kongenitale Neutropenien - Hyper-IgE-Syndrome - Hyper-IgM-Syndrome - ALPS - Wiskott-Aldrich-Syndrom - Die meisten DNA-Reparatur-Defekte |
| Generell unauffällig | <ul style="list-style-type: none"> - Isolierter IgG-Subklassendefekt - spezifischer Antikörperdefekt mit normalen IgG-Konzentrationen - Erkrankungen mit Immundysregulation: z.B. FHL im symptomfreien Intervall - Defekte der natürlichen Immunität - Autoinflammatorische Syndrome - Komplementdefekte - Einige kombinierte Immundefekte: z.B. CD3γ-Defekt, CD8-Defekt, Ca-Kanal-Defekte, ZAP-70-Defekt, MHC-Klasse-I-Defekt |
| Möglicherweise unauffällig | <ul style="list-style-type: none"> - Mikrodeletion 22q11 - SCID mit maternalen T-Zellen - Kombinierte Immundefekte: z.B. MHC-Klasse-II-Defekt, Itk-Defekt |

Kernaussage 9: Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen

Konsens

16. 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.

Kernaussage 10: 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/ μ l, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API homepage (www.kinderimmunologie.de) und der DGfI homepage (www.immunologie.de) zu finden.

starker Konsens

17. 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, einer spezialisierten weiterführenden Diagnostik und Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen, die nur in Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie geleistet werden kann. In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen, wie z.B. der Hämophilie [96], 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 [97]. In dieser Veröffentlichung werden insbesondere die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung von primären Immundefekten und die weiterführende Betreuung dieser Patienten durch immunologische Experten hervorgehoben.

Der **Gemeinsame Bundesausschuss** (GBA) 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 GBA 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.“

Kernaussage 11: Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll ein in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrener Arzt kontaktiert werden.

starker Konsens

18. Offene Fragen und zu erhebende Daten

Aus den identifizierten Daten wird deutlich, dass eine prospektive Studie zur Evaluation der Sensitivität der hier aufgestellten Warnzeichen für primäre Immundefekte (s. Kernaussage 4) 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), kann eine nützliche Plattform für die Evaluation der hier formulierten Warnzeichen darstellen.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis:

ADA-Defizienz: Adenosindesaminase-Defizienz

AIHA: Autoimmun-hämolytische Anämie

ALPS: Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom

APECED : Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie

AT: Ataxia teleangiectasia

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)

BCG: Bacille Calmette Guérin

CGD: chronic granulomatous disease = Septische Granulomatose

CMV: cytomegaly virus = Zytomegalie-Virus

CVID: common variable immunodeficiency = variables Immundefektsyndrom

EDA-ID: Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt

ESID: European Society for Immunodeficiencies

FHL: familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss

HIES: Hyper-IgE-Syndrom

IDF: Immune Deficiency Foundation

IL-12 : Interleukin-12

IFN- γ : Interferon-gamma

IPEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

IRAK-4: interleukin-1 receptor-associated kinase 4

ITP: Immuno-thrombozytopenie

IUIS: international union of immunological societies

JMF: Jeffrey Modell Foundation

MHC-I-Defekt: Major histocompatibility complex I Defizienz

NBS: Nijmegen-Breakage-Syndrom

NEMO: nuclear factor kappa B (NF κ B) essential modifier

LOCID: late-onset combined immunodeficiency

PEPAC: Physician Education and Patient Awareness Campaign

PID: Primary Immunodeficiency = primärer Immundefekt

SCID: severe combined immunodeficiency = schwerer kombinierter Immundefekt

SLIPI: Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft
schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte

WAS: Wiskott-Aldrich-Syndrom

XLP: X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung

IUIS-Klassifikation, Einteilung in Erkrankungsgruppen [51]

1. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte
2. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
3. Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
4. Erkrankungen mit Immundysregulation
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)
7. Autoinflammatorische Syndrome
8. Komplementdefekte

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 FOR ADULTS 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** 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

ESID-Warnzeichen (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 [20]

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:

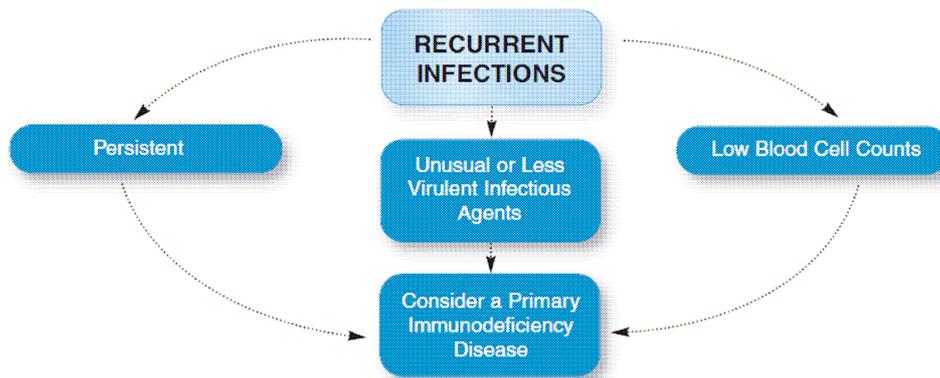
1. Persistierende Dermatitis, insbesondere vor dem 2. Lebensmonat
2. Verspäteter Abfall der Nabelschnur

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 [20]: 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. Nihues (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 [65]



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 [65]: 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 [66]: Prof. Janne Björkander (Jönköping), Dr. Maria Björkqvist (Örebro), ÖL Nicholas Brodzski (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)

Literatur (nicht im Literaturverzeichnis)

Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V, Konkretisierung der Diagnostik und Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen, vom 18. Dezember 2008. www.g-ba.de

Literaturverzeichnis

1. Boyle JM, Buckley RH: **Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States.** *Journal of Clinical Immunology* 2007, **27**(5):497-502.
2. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG: **Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study.** *Mayo Clin Proc* 2009, **84**(1):16-22.
3. Guellac N, Niehues T: **[Interdisciplinary and evidence-based treatment guideline for juvenile idiopathic arthritis].** *Klin Padiatr* 2008, **220**(6):392-402.
4. [http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/II-glossar.pdf]
5. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T: **Consensus development methods, and their use in clinical guideline development.** *Health Technol Assess* 1998, **2**(3):i-iv, 1-88.
6. Hoffmann JC, Fischer I, Hohne W, Zeitz M, Selbmann HK: **[Methodological basis for the development of consensus recommendations].** *Z Gastroenterol* 2004, **42**(9):984-986.
7. Monto AS, Sullivan KM: **Acute Respiratory Illness in the Community - Frequency of Illness and the Agents Involved.** *Epidemiology and Infection* 1993, **110**(1):145-160.
8. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK: **Day care centers and respiratory health.** *Pediatrics* 1999, **103**(4):753-758.
9. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ: **Unsuspected Pneumocystis carinii pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency.** *Archives of Disease in Childhood* 2000, **82**(2):144-147.
10. Stark D, Barratt JLN, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT: **Clinical Significance of Enteric Protozoa in the Immunosuppressed Human Population.** *Clinical Microbiology Reviews* 2009, **22**(4):634-+.
11. Subauste CS: **Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections.** *Parasite Immunology* 2006, **28**(11):567-575.
12. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL: **Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, **1**(6):503-511.

13. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(1):39-48.
14. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK: **Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor.** *Childs Nervous System* 2010, **26**(2):149-154.
15. Muorah M, Hinds R, Verma A, Yu D, Samyn M, Mieli-Vergani G, Hadzic N: **Liver abscesses in children: A single center experience in the developed world.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006, **42**(2):201-206.
16. Cunningham-Rundles C, Bodian C: **Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients.** *Clinical Immunology* 1999, **92**(1):34-48.
17. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A: **Immunological Conditions of Children with Bcg Disseminated Infection.** *Lancet* 1995, **346**(8974):581-581.
18. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME: **The X-linked hyper-IgM syndrome - Clinical and immunologic features of 79 patients.** *Medicine* 2003, **82**(6):373-384.
19. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, Tahaei A, Talaei-Khoei M, Kouhi A, Abdollahzade S *et al*: **Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections.** *American Journal of Otolaryngology* 2008, **29**(6):385-392.
20. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H, Friedrich W, Linde R, Niehues T, Renner E, Schönendorf I, Schulze I, Wahn V *et al*: **Primäre Immundefekte - Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung.** In., vol. 1. Auflage. D-28323 Bremen: UNI-MED Verlag AG 2010.
21. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: **Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: Lessons From Human Diseases.** *Scandinavian Journal of Immunology* 2010, **71**(5):317-328.
22. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS: **Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease.** *Lancet* 2008, **372**(9637):489-502.
23. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C: **Granulomatous disease in common variable immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2009, **133**(2):198-207.
24. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L *et al*: **Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(9):1329-1338.
25. Paller AS, Massey RB, Curtis MA, Pelachyk JM, Dombrowski HC, Leickly FE, Swift M: **Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxia-telangiectasia.** *J Pediatr* 1991, **119**(6):917-922.
26. Cunningham-Rundles C: **Hematologic complications of primary immune deficiencies.** *Blood Rev* 2002, **16**(1):61-64.
27. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Pesce AM, Borghese F *et al*: **Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.** *Journal of Clinical Immunology* 2007, **27**(3):308-316.
28. Wang J, Cunningham-Rundles C: **Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID).** *Journal of Autoimmunity* 2005, **25**(1):57-62.
29. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency - Analysis of 21 cases and review of the literature.** *Medicine* 2004, **83**(4):254-263.

30. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB: **Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency-lessons learned from monogenic disorders in mice and men.** *Current Opinion in Immunology* 2008, **20**(6):646-654.
31. Lierl M: **Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist.** *Allergy* 2007, **62**(12):1349-1358.
32. Dale DC, In: Pagon RA BT, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 14]. -JuJ: *GeneReviews* 1993-2002
33. Janka GE: **Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Eur J Pediatr* 2007, **166**(2):95-109.
34. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R: **Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children.** *Pediatr Dermatol* 2000, **17**(2):91-96.
35. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA: **Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).** *British Journal of Haematology* 2010, **148**(2):205-216.
36. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I *et al*: **Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency).** *Blood* 2011, **117**(5):1522-1529.
37. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L: **Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes.** *Blood* 2008, **112**(2):277-286.
38. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M: **Recognizing Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010, **51**(5):548-555.
39. Samuels J, Ozen S: **Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever.** *Current Opinion in Rheumatology* 2006, **18**(1):108-117.
40. Filipovich AH: **Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-131.
41. Lipsker D, Hauptmann G: **Cutaneous manifestations of complement deficiencies.** *Lupus* 2010, **19**(9):1096-1106.
42. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T *et al*: **Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2011.
43. Ochs HD, Thrasher AJ: **The Wiskott-Aldrich syndrome.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006, **117**(4):725-738.
44. Schappi MG, Klein NJ, Lindley KJ, Rampling D, Smith VV, Goldblatt D, Milla PJ: **The nature of colitis in chronic granulomatous disease.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, **36**(5):623-631.
45. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, Rieber N, Cremer R, Maass E, Dopfer R *et al*: **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010, **126**(3):611-U350.
46. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW: **Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome.** *Clinical Immunology* 2009, **132**(1):124-131.
47. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, van Engelen BG, Gabreels FJ, Smeets DF, van der Burgt I, Chrzanovska KH, Bernatowska E, Krajewska-Walasek M *et al*: **Nijmegen breakage syndrome.** *Archives of Disease in Childhood* 2000, **82**(5):400-406.
48. Payne M, Hickson ID: **Genomic instability and cancer: lessons from analysis of Bloom's syndrome.** *Biochemical Society Transactions* 2009, **37**:553-559.

49. Shapiro RS: **Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists.** *American Journal of Hematology* 2011, **86**(1):48-55.
50. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: **Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies.** *Anticancer Res* 2008, **28**(2B):1263-1269.
51. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartrom L, Nonoyama S *et al.*: **Primary immunodeficiencies: 2009 update.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009, **124**(6):1161-1178.
52. Hayward AR, Harvey BAM, Leonard J, Greenwood MC, Wood CBS, Soothill JF: **Delayed Separation of the Umbilical-Cord, Widespread Infections, and Defective Neutrophil Mobility.** *Lancet* 1979, **1**(8126):1099-1101.
53. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T: **Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: Rapid screening by flow cytometer.** *Journal of Pediatrics* 2006, **148**(4):546-548.
54. Oudesluysmurphy AM, Eilers GAM, Degroot CJ: **The Time of Separation of the Umbilical-Cord.** *European Journal of Pediatrics* 1987, **146**(4):387-389.
55. Perheentupa J: **Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(8):2843-2850.
56. Nelson KS, Lewis DB: **Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves.** *Current Opinion in Infectious Diseases* 2010, **23**(4):359-364.
57. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, Deacock SJ, Hughes JM, Lechler RI, Webster AD, Sun XM, Webb JC, Soutar AK: **Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency.** *J Immunol* 1994, **153**(5):2331-2339.
58. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD: **Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases.** *Pediatrics* 2011, **127**(5):810-816.
59. Reda SM, Afifi HM, Amine MM: **Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study.** *J Clin Immunol* 2009, **29**(3):343-351.
60. Modell V: **The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies - Robert A. Good Immunology Symposium.** *Immunologic Research* 2007, **38**(1-3):43-47.
61. Wood P: **Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients.** *Clin Med* 2009, **9**(6):595-599.
62. Azar AE, Ballas ZK: **Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency.** *Am J Med* 2007, **120**(9):764-768.
63. de Vries E, Driessen G: **Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge.** *Eur J Pediatr* 2011, **170**(2):169-177.
64. Slatter MA, Gennery AR: **Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood.** *Clin Exp Immunol* 2008, **152**(3):389-396.
65. Buckley RH, Ballow M, Berger M, Blaesse RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Filipovich AH, Fleisher TA, Fuleihan R *et al.*: **Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases.** In., second edn: Immune Deficiency Foundation; 2009.
66. Björkander J, Björkqvist M, Brodzski N, Fasth A, Forsberg P, Friman V, Granert C, Günther G, Hammarström L, Jönsson G *et al.*: **Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av primär immunbrist: CVID, IgG-subklassbrist, IgA-brist, XLA, SCID och CGD.** In., Version II edn; 2009.

67. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJM: **Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care.** *European Respiratory Journal* 2010, **35**(5):1113-1117.
68. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I: **Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland.** *Public Health* 1998, **112**(3):189-195.
69. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB: **Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions.** *Jama-Journal of the American Medical Association* 2000, **283**(4):499-505.
70. Shah BR, Hux JE: **Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes.** *Diabetes Care* 2003, **26**(2):510-513.
71. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT: **Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: A 10-year, population-based study among adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **40**(4):628-631.
72. Cheraghi M, Salvi S: **Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children.** *European Journal of Pediatrics* 2009, **168**(8):897-905.
73. Conese M, Assael BM: **Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients.** *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001, **20**(2):207-213.
74. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, Hariri M, Hogg C, Lucas J, Mitchison HM *et al*: **Primary ciliary dyskinesia: current state of the art.** *Archives of Disease in Childhood* 2007, **92**(12):1136-1140.
75. Herriot R, Sewell WA: **Antibody deficiency.** *J Clin Pathol* 2008, **61**(9):994-1000.
76. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL: **Invasive pneumococcal infections in children with asplenia.** *Pediatr Infect Dis J* 2002, **21**(4):278-282.
77. Oliveira JB, Fleisher TA: **Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(2 Suppl 2):S297-305.
78. Noroski LM, Shearer WT: **Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory.** *Clin Immunol Immunopathol* 1998, **86**(3):237-245.
79. Ballow M: **Approach to the patient with recurrent infections.** *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, **34**(2):129-140.
80. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA: **The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **87**(5):362-369; quiz 370, 423.
81. Folds JD, Schmitz JL: **24. Clinical and laboratory assessment of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2003, **111**(2 Suppl):S702-711.
82. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C: **Recognizing primary immune deficiency in clinical practice.** *Clinical and Vaccine Immunology* 2006, **13**(3):329-332.
83. Furst DE: **Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go?** *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2009, **39**(1):18-29.
84. de Vries E: **Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists.** *Clinical and Experimental Immunology* 2006, **145**(2):204-214.
85. Uffelman JA, Engelhar.We, Jolliff CR: **Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children.** *Clinica Chimica Acta* 1970, **28**(1):185-&.
86. Feigin R CJ, Demmler G, Kaplan S: **Textbook of pediatric infectious disease.** . In: *Immunological and Phagocytic Responses to Infection.* vol. Volume 1 5th Edition. edn; 2004.
87. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT: **Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study.** *Blood* 2010, **115**(11):2142-2145.
88. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M: **Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States.** *Ann Intern Med* 2002, **136**(9):660-666.

89. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V: **Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**:9.
90. Ochs HD, Wedgwood RJ: **IgG subclass deficiencies.** *Annu Rev Med* 1987, **38**:325-340.
91. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Griscelli C, Berthier M, Preud'homme JL: **Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia.** *Clin Exp Immunol* 1987, **68**(2):392-396.
92. Stray-Pedersen A, Jonsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aaberge IS, Borresen-Dale AL, Abrahamsen TG: **The impact of an early truncating founder ATM mutation on immunoglobulins, specific antibodies and lymphocyte populations in ataxia-telangiectasia patients and their parents.** *Clin Exp Immunol* 2004, **137**(1):179-186.
93. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA: **Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, **8**(6):499-509.
94. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, Knerr V, Kindle G: **The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008.** *Clin Exp Immunol* 2009, **157** Suppl 1:3-11.
95. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ: **Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome.** *Arch Dis Child* 1994, **70**(4):260-263.
96. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM: **The management of hemophilia in elderly patients.** *Clin Interv Aging* 2007, **2**(3):361-368.
97. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, Buckley RH, Eapen M, Kamani NR, O'Reilly RJ *et al.*: **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**(6):1087-1096.

Erstellungsdatum: 09/2011

Überarbeitung von: 12/2011

Nächste Überprüfung geplant: 09/2014

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungs begründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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