

# Diagnostik von primären Immundefekten

## Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie (S2k)

S. Farmand<sup>1</sup>; U. Baumann<sup>2</sup>; H. von Bernuth<sup>3</sup>; M. Borte<sup>4</sup>; E. Förster-Waldl<sup>5</sup>; K. Franke<sup>6</sup>; P. Habermehl<sup>7</sup>; P. Kapaun<sup>8</sup>; G. Klock<sup>9</sup>; J. Liese<sup>10</sup>; R. Marks<sup>11</sup>; R. Müller<sup>12</sup>; T. Nebe<sup>13</sup>; T. Niehues<sup>14</sup>; V. Schuster<sup>15</sup>; K. Warnatz<sup>16</sup>; T. Witte<sup>17</sup>; S. Ehl<sup>1\*</sup>; I. Schulze<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie. Centrum für Chronische Immundefizienz, Sektion für Pädiatrische Immunologie und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg; <sup>2</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; <sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie. Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Universitätskinderklinik der Charité, Berlin; <sup>4</sup>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Leipzig; <sup>5</sup>AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Medizinische Universität Wien; <sup>6</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. St. Marien-Krankenhaus Siegen; <sup>7</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim; <sup>8</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Kinderarztpraxis, Hamburg; <sup>9</sup>dsai, Regionalgruppe Frankfurt. Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern; <sup>10</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Pädiatrische Infektiologie und Immunologie Universitäts-Kinderklinik Würzburg; <sup>11</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Centrum für Chronische Immundefizienz und Abteilung Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg; <sup>12</sup>Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V. Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; <sup>13</sup>Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e. V. (IGLD). MVZ Onkologikum Frankfurt, Hämatologisches Speziallabor, Frankfurt am Main; <sup>14</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS-Klinikum Krefeld; <sup>15</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendliche, Universitätsklinikum Leipzig; <sup>16</sup>Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM) und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg; <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie. Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover

### Schlüsselwörter

Diagnostik, primäre Immundefekte, Warnzeichen, Leitlinie

### Zusammenfassung

Primäre Immundefekte werden in der täglichen Praxis oftmals noch zu spät diagnostiziert. Die hier vorliegende AWMF-Leitlinie (S2k) zur Diagnostik von primären Immundefekten wurde mit dem Ziel erstellt, die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten zu erhöhen. Durch die Möglichkeit einer rechtzeitigen Therapieeinleitung soll die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten verringert werden. Die Leitlinie beinhaltet modifizierte Warnzeichen für primäre Immundefekte, sowie Empfehlungen zur Basisdiagnostik und eine Definition von immunologischen Notfallsituationen.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Ilka Schulze  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
Sektion für Pädiatrische Immunologie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
Tel. 0761 27043090, Fax 0761 27045990  
E-Mail: ilka.schulze@uniklinik-freiburg.de

### Keywords

Diagnostics, primary immunodeficiency, warning signs, German guideline

### Summary

Primary immunodeficiencies are often still diagnosed too late in daily practice. The AWMF-guideline (S2k) for the diagnostics of primary immunodeficiency presented here was compiled with the aim of improving the diagnostic rate of patients with primary immunodeficiencies. An early diagnosis allows timely introduction of therapeutic measures intended to reduce morbidity and mortality of the affected patients. The guideline contains modified warning signs for primary immunodeficiencies as well as recommendations for basic diagnostic procedures and a definition of immunological emergency situations.

### Diagnosis of primary immunodeficiencies – German guidelines

Kinder- und Jugendmedizin 2012; 12: 31–40

\* Koordination der Leitlinie

Primäre Immundefekte sind angeborene Störungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2009 in acht Gruppen eingeteilt werden (►Kasten). Primäre Immundefekte zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu Prävalenzen der mittlerweile mehr als 170 verschiedenen, meist bereits molekular-genetisch definierten Immundefekte fehlen. Nach 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

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 API, DGfI, 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 verfügbarer Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und anderen Ländern, ergänzt durch Daten aus Studien, die die 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 zugesandt 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,

### IUIS-Klassifikation

#### 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

- 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: API, DGfI, DGKJ, 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 Ge-

sellschaft 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 (► Tab. 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.

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 Interessenkonflikten entgegengewirkt werden.

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wurde für drei Jahre festgelegt. Die Entwicklung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargestellt. Verantwortliche für die Überarbeitung der Leitlinie: Dr. Ilka Schulze, Dr. Susan Farmand.

## Leitsymptome für primäre Immundefekte

### Infektanfälligkeit

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. Die Infektionshäufigkeit betrug im Mittelwert im Alter von 0–4

Tab. 1 Klassifikation der Konsensusstärke (6)

Konsens	Zustimmung der Teilnehmer in %
starker Konsens	≥95
Konsens	≥75–95
mehrheitliche Zustimmung	≥50–75
kein Konsens	<50

Jahren 4,9/Jahr, 5–19 Jahren 2,8/Jahr, 20–39 Jahren 2,2/Jahr, 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 Atemweginfekte 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.

### ELVIS als Akronym für pathologische Infektanfälligkeit

- Zeichen einer pathologischen Infektanfälligkeit können Infektionen durch opportunistische **Erreger** sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, z. B. eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii*, eine Candida-Sepsis, eine Darminfektionen durch Cryptosporidien oder Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch atypische Mykobakterien (9–12). Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern (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 (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-Infektion werden Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis und invasive Abszesse von so genannten Minor-Infektionen (z. B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, 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. Patienteneltern oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalendar beträchtliche Unterschiede bestehen können. Rezidivierende Infektionen können ein wesentliches Charakteristikum von Patienten mit primären Immundefekten sein. Wie bereits erwähnt, ist jedoch die Angabe exakter 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** (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) zusammengefasst (20).

#### Kernaussage 1 (starker Konsens)

Pathologische Infektanfälligkeit charakterisiert durch **Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS)** ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte.

### Störung der Immunregulation

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. äußern durch

- Fieber,
- Autoimmunerkrankungen,
- Lymphoproliferation,
- ekzematöse Hautveränderungen,
- chronische Darmentzündung oder
- Granulombildung.

Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche, manchmal alleinige Symptome eines primären Immundefekts sein (► Tab. 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.

### GARFIELD als Akronym für gestörte 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 (vor allem Darm, Urogenitaltrakt, Leber), sie werden aber auch bei ca. 8 % bis 20 % der Patienten mit CVID (common variable immunodeficiency, variables Immundefektsyndrom) nachgewiesen (23). Besonders häufig finden sich Granulome bei Patienten, die neben dem Antikörpermangel auch einen T-Zell-Defekt aufweisen (LOCID, late-onset

Tab. 2 Immundysregulation und maligne Erkrankungen bei primären Immundefekten

typische klinische Manifestation	primärer Immundefekt (Beispiele)	Leitsymptome außer Infektanfälligkeit (Auswahl)	Literatur
ausschließlich Immundysregulation	autoimmun-lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Autoimmunität,</li> <li>● chronische Lymphoproliferation</li> </ul>	(35)
	periodische Fiebersyndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fieber,</li> <li>● Serositis</li> </ul>	(39)
	familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fieber,</li> <li>● Lymphoproliferation,</li> <li>● Zytopenien,</li> <li>● neurologische Störungen</li> </ul>	(40)
vorwiegend Immundysregulation + pathologische Infektanfälligkeit	Komplementdefekte (C1q/r/s, C2 und C4)	SLE-ähnliches Krankheitsbild	(41)
	Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, ektodermale Dystrophie (APECED)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● autoimmune Endokrinopathien,</li> <li>● mukokutane Candidiasis</li> </ul>	(21)
	Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked (IPEX-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● chronische Diarrhö,</li> <li>● Ekzeme,</li> <li>● IgE-Erhöhung,</li> <li>● autoimmune Endokrinopathien</li> </ul>	(21)
pathologische Infektanfälligkeit + Immundysregulation	Antikörpermangelerkrankungen (z. B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Autoimmunzytopenien,</li> <li>● Lymphoproliferation,</li> <li>● Granulome</li> </ul>	(26)
	Omenn-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>● neonatale Erythrodermie,</li> <li>● Lymphoproliferation</li> </ul>	(21)
	atypischer schwerer, kombinierter Immundefekt (atypischer SCID)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ekzeme,</li> <li>● Granulome,</li> <li>● entzündliche Darmerkrankung,</li> <li>● Autoimmunzytopenien</li> </ul>	(42)
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ekzeme,</li> <li>● Petechien</li> </ul>	(43)
	septische Granulomatose (CGD)	chronisch entzündliche Darmerkrankung	(44)
	autosomal dominantes Hyper-IgE-Syndrom (HIES)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ekzeme,</li> <li>● IgE-Erhöhung</li> </ul>	(45)
	anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	Kolitis	(46)
	X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vaskulitis,</li> <li>● Lymphoproliferation</li> </ul>	(36)
pathologische Infektanfälligkeit + maligne Erkrankung	DNA-Reparatur-Defekt, z. B. Ataxia teleangiectasia (AT), Nijmegen-Breakage-(NBS) und Bloom-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leukämien,</li> <li>● Lymphome</li> </ul>	(47, 48)
	X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP-1)	Lymphome	(49)
	Antikörpermangelerkrankungen (z. B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom)	Lymphome	(49)
	Wiskott-Aldrich-Syndrom	Lymphome	(49)

combined immunodeficiency) (24). Sie können auch ein Leitsymptom bei SCID-Varianten (vor allem RAG-Defekt) und anderen kombinierten Immundefekten einschließlich radiosensitiven Immundefekten (z. B. Ataxia teleangiectasia) sein (25).

- **Autoimmunität** ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten. Am häufigsten sind Autoimmunzytopenien (vor allem bei humoralen Immundefekten, kombinierten Immundefekten, ALPS, Wiskott-Aldrich-Syndrom, IPEX) und Autoimmunthyreoiditis. Circa 12 bis 20 % der Patienten mit CVID entwickeln eine Autoimmunzytopenie, die oftmals auch der Präsentation mit einer diagnoseweisenden Infektanfälligkeit vorausgeht (26–29). 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, Morbus Addison oder Hypoparathyreoidismus (30).
- **Rezidivierendes Fieber** ohne infektiologischen Fokus ist die Hauptmanifestation bei periodischen Fiebersyndromen, bei denen das zusätzliche Auftreten von zervikaler Lymphadenopathie, Aphthen, Arthritiden, Myalgien oder abdominalen 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 primärer Immundefekte. 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 primärem Immundefekt fanden sich bei 69 % Hautauffälligkeiten, wobei diese bei der Mehrzahl der Kinder (79 %) der Diagnose des primären Immundefekts vorausgingen. Als Hautmanifestationen fanden sich Infek-

tionen (46 %), eine ekzematöse Dermatitis (22 %) und weitere Auffälligkeiten (32 %), z. B. Vitiligo, Vaskulitis und Teleangiectasia (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 sieben 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 Diarrhö 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, 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 rezidi-

vierendem Fieber, chronischer benigner Lymphoproliferation, granulomatösen Erkrankungen, Autoimmunzytopenien (vor allem wenn mehrere Zellreihen betroffen sind), Polyautoimmunerkrankungen oder unklarem Knochenmarkversagen 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** (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) eingeführt werden.

### Kernaussage 2 (starker Konsens)

Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.

### 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** auf (49, 50) bei

- Primären Immundefekten mit Chromosomenbrüchigkeit, z. B. Ataxia teleangiectasia, Nijmegen-Breakage-Syndrom, Bloom-Syndrom, Ligase-IV-Defekt, Artemis-Defekt,
- X-chromosomal lymphoproliferativer Erkrankung (XLP1),
- autoimmun-lymphoproliferativem Syndrom (ALPS) und
- Knorpel-Haar-Hypoplasie.

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** können auf einen Immundefekt hinweisen (51) wie

- Dysmorphien (z. B. 22q11-Deletions-syndrom, Hyper-IgE-Syndrom),
- Albinismus (z. B. Chediak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom),
- Mikrozephalie (z. B. Nijmegen-Break-age-Syndrom, Cernunnos/XLF-Mangel),
- Kleinwuchs (z. B. Knorpel-Haar-Hypoplasie, Schimke-Syndrom) oder eine
- ektodermale Dysplasie (z. B. anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt).

Ein verspäteter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf Granulozytenfunktionsdefekt (z. B. RAC2-Defekt, Leukozytenadhäsionsdefekt) oder 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 anderer Faktoren Einfluss auf den verzögerten Nabelschnurabfall nehmen (z. B. Frühgeburtlichkeit, Sectio caesarea, postpartale antibiotische Therapie) (54). Charakteristisches Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

## 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 variables Immundefektsyndrom (CVID), das 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 primärer Immundefekte, 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. Häufiger berichtete Beispiele sind die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, die septische Granulomatose, SCID-Varianten (z. B. ADA-Defizienz), ALPS oder XLP (56, 57).

### Kernaussage 3 (Konsens)

Primäre Immundefekte können sich auch erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter manifestieren.

## Verwendung von Warnzeichen zur Erkennung von primären Immundefekten

1992 wurde von der Jeffrey Modell Foundation (JMF) eine Liste von zehn Warnzeichen für das Vorliegen eines Immundefekts veröffentlicht ([www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)). Die meisten dieser zehn Warnzeichen, die mittlerweile in Warnzeichen für Kinder und Erwachsene unterschieden werden, beschreiben die pathologische Infektanfälligkeit der Patienten. Grundlage der zehn 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 primärem Immundefekt (21,4 % B-Zell-Defekte, 56,3 % T-Zell-Defekte, 17,2 % Defekte der Neutrophilen/Monozyten und 5,1 % Komplementdefekte) den prädiktiven Wert der zehn JMF-Warnzeichen. Lediglich vier der zehn Warnzeichen hatten einen hohen positiv prädiktiven Wert (58):

1. „Positive Familienanamnese“ für alle primären Immundefekte,
2. „Mehr als zwei 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,

4. „Tiefsitzende Abszesse (Haut/Organe)“ für Patienten mit Defekten der Neutrophilen.

In einer retrospektiven Studie an 64 Kindern mit diagnostiziertem primärem Immundefekt aus Ägypten waren bei der Mehrheit der Patienten drei Warnzeichen zu finden (59). Am häufigsten unter den untersuchten Kindern waren die drei Warnzeichen

- „Notwendigkeit für intravenöse, antibiotische Therapie“ (100 %),
- „Gedeihstörung“ (70,3 %) und
- „zwei oder mehr Pneumonien innerhalb eines Jahres“ (67,2 %).

Zusammenfassend ist unklar, mit welchem genauen prädiktiven Wert die zehn Warnzeichen zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden können. Es gibt aber Hinweise, dass die Diagnoserate primärer Immundefekte durch die Veröffentlichung der zehn 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 zehn Warnzeichen und der vier Stufen zur Diagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt beinhaltete, über eine Verdopplung der diagnostizierten Patienten mit primärem Immundefekt (60).

## Modifikationen der Warnzeichen

In verschiedenen Ländern wurden Empfehlungen zur Erkennung von primären Immundefekten formuliert (61–63). Auf Grundlage der zehn 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 zehn 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 primärer Im-

mundefekte, bei der folgende Warnzeichen für primäre Immundefekte aufgestellt wurden (65):

- Infektionen, die rezidivieren, persistieren oder durch einen ungewöhnlichen Erreger verursacht sind.
- Schwerer, u.U. lebensbedrohlicher Verlauf einer in der Kindheit üblicherweise mild verlaufenden Infektion,
- niedrige oder persistierend hohe Lymphozyten, Neutrophile oder Thrombozyten.

Von Prof. Dr. Volker Wahn (Berlin) wurden die zehn JMF-Warnzeichen auf zwölf Warnzeichen erweitert um

- „chronische Graft-versus-host-Reaktion“ (nach materno-fetalem T-Zell-Transfer) und
- „(rezidivierenden) systemischen Infektionen mit atypischen Mykobakterien“ (► [www.immundefekt.de](http://www.immundefekt.de), 12 Warnzeichen).

Schließlich wurden 2010 durch eine deutsche Expertenrunde Algorithmen für primäre Immundefekte 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.

Für die pathologische Infektanfälligkeit, wurde, wie erwähnt, das Akronym **ELVIS** (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe der Infektionen) geprägt. 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).

### 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

**Tab. 3** Warnzeichen für primäre Immundefekte

Warnzeichen	Kinder	Erwachsene
1.	pathologische Infektanfälligkeit „ <b>ELVIS</b> “: Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe	
2.	Immudysregulation „ <b>GARFIELD</b> “: Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhö
4.	auffällige Familienanamnese (z. B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)	
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie	

primäre Immundefekte) 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 (► [www.esid.org](http://www.esid.org)). Eine erneute Revision der schwedischen Richtlinien erfolgte im Frühjahr 2009 (66). Auch diese Warnzeichen basieren auf Expertenmeinung und sind bisher nicht systematisch evaluiert worden.

### Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen

Für Kinder und Erwachsene werden aus den diskutierten Leitsymptomen von primären Immundefekten folgende Warnzeichen aufgestellt (► Tab. 3):

#### Kernaussage 4 (Konsens)

Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren (► Tab. 3).

## 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 (z. B. Diabetes mellitus oder Herzkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition) prädisponieren zu einer erhöhten Infektanfälligkeit (68–72). 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 pathologischer 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 (starker Konsens)

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

## Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für primäre Immundefekte

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen primären Immundefekten wurde von verschiedenen Autoren evaluiert (77–81). 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 Erreger-

exposition abhängt. Neutropenie und Lymphopenie können Begleiterscheinungen einer einfachen, unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch ein 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 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 (Konsens)

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

## Basisdiagnostik bei Verdacht auf 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 Knochenmarkversagen 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 Blutaussstrichs 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 primärem Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung (ESID-Register, ►www.esid.org). Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel ist daher eine wichtige Untersuchung bei Verdacht auf 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 vierten 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 (Konsens)

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.

## 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 sechs 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 viermaliger Kombinationsimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hämophilus influenzae Typ b und Hepatitis B (Infanrix hexa®) 85,3 % der Kinder im Alter von vier bis fünf Jahren seroprotektive Anti-HBs-Spiegel, während der Impferfolg nach einer erneuten Boostering 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 (vor allem von IgG2 und IgG4) bei Kindern erst mit dem Alter zunimmt und erst mit dem vierten 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 zugrunde liegenden 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 Verdacht auf einen primären Immundefekt am besten an einem in 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 kom-

**Tab. 4** 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>• Hyper-IgE-Syndrome</li> <li>• Hyper-IgM-Syndrome</li> <li>• ALPS</li> <li>• Wiskott-Aldrich-Syndrom</li> <li>• die meisten DNA-Reparaturdefekte</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, Kalziumkanal-Defekte, ZAP-70-Defekt, MHC-Klasse-I-Defekt)</li> </ul>
möglicherweise unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrodeletion 22q11</li> <li>• SCID mit maternalen T-Zellen</li> <li>• kombinierte Immundefekte (z. B. MHC-Klasse-II-Defekt, Itk-Defekt)</li> </ul>

plex 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 (starker Konsens)**

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

**Primäre Immundefekte, die mit Basisdiagnostik nicht erfasst werden**

Eine Reihe von Immundefekten wird nicht durch diese Basisdiagnostik erfasst (► Tab. 4) (51). Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität (z. B. Komplementdefekte, IRAK-4 oder NEMO-Defekt, 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 (95), die Lymphozytenzahlen können aber bei Vorliegen einer hypomorphen Mutation in einem SCID-verursachenden Gen, bei materno-fetaler Übertragung von T-Zellen oder bei be-

stimmten molekularen SCID-Formen (z. B. Kalziumkanaldefekte, MHC-I-Defekt) normal oder auch erhöht sein.

#### Kernaussage 9 (Konsens)

Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen.

## Medizinische Notfälle unter den primären Immundefekten

Wie beschrieben, können sich besonders im Neugeborenen- und Säuglingsalter einige primäre Immundefekte mit einer lebensbedrohlichen Infektion manifestieren. Daher wurden immunologische „Notfallsituationen“ definiert, in denen sofortiges Handeln zur schnellen Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig ist.

#### Kernaussage 10 (starker Konsens)

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

immunologischer Notfall	Verdacht auf
Erythrodermie in den ersten Lebenswochen	schweren kombinierten Immundefekt
schwere Lymphopenie im ersten Lebensjahr	
persistierendes Fieber und Zytopenie	primäres Hämophagozytose-syndrom
schwere Neutropenie (<500/ $\mu$ l) im Kindesalter	schwere kongenitale Neutropenie
schwere Hypogammaglobulinämie	schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie

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.

## Stellenwert von Zentren mit Erfahrung in Immundefektdiagnostik und -therapie

Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit primären Immundefekten bedarf es der richtigen Interpretation immunologischer Befunde, 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, z. B. 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 primären Immundefekten, 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 der 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 (starker Konsens)

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

## 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 (► 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, 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.

#### Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei der API, der DGfI und der DGKJ für die finanzielle und inhaltliche Unterstützung der Leitlinienentwicklung.

Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (BMBF 01 EO 0803).

#### Literatur

► [www.amwf.org](http://www.amwf.org) Register-Nr. 027-050