



Aktualisierung der S3 Leitlinie

„Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“

AUTOREN:

DR. LEIF HANITSCH (CHARITÉ BERLIN), PROF. DR. TIM NIEHUES (HELIOS-KLINIKUM KREFELD)
UND PROF. DR. HORST VON BERNUTH (CHARITÉ BERLIN) FÜR DIE AUTOREN DER LEITLINIE

Seit dem 21. Mai 2019 ist die aktualisierte Version der S3 Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“ auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) verfügbar.

www.awmf.org/leitlinien/detail/II/189-001.html

Unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API e. V.) haben sich an der Leitlinie insgesamt 19 Fachgesellschaften sowie die dsai (Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e. V.) als Patientenvertretung beteiligt. Es wurden insgesamt 29 Kernaussagen abgestimmt.

S3 Leitlinien beruhen auf der objektiven Auswertung der veröffentlichten, thematisch relevanten Daten. Je nach Qualität der durchgeführten Studien resultiert ein höheres Evidenzniveau (wobei das Evidenzlevel 1 am höchsten und das Evidenzlevel 4 am niedrigsten ist). Ein hohes Evidenzniveau bedeutet somit, dass es eine gute wissenschaftliche Beweislage gibt. Z. B. haben sog. randomisierte kontrollierte Studien, also verblindete Studien mit zufälliger Verteilung, bei denen weder der Patient noch der Arzt wissen, ob das zu untersuchende Medikament oder ein Scheinpräparat (Placebo) verabreicht wird, ein höheres Evidenzlevel als reine Beobachtungsstudien ohne Verblindung und Vergleichsmöglichkeit. Wenn die Qualität der Daten unzureichend ist, um eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung klar ableiten zu können, wird die Aussage als Expertenkonsens abgestimmt. Jeder Teilnehmer der Konsensus-Konferenz hat eine Stimme, bei > 95% Zustimmung spricht man von „starkem Konsens“, bei >75-95% von „Konsens“, bei <50% besteht kein Konsens.

Stichtag der Literatursuche war der 31.5.2018. Die Ergebnisse wurden auf thematische Relevanz geprüft. Studien, die in die Leitlinie aufgenommen wurden, wurden zusätz-

lich auf die Methodologie gemäß SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) evaluiert und bewertet. Der Evidenzgrad wurde gemäß der Struktur des Oxford Center for Evidence Based Medicine (OCEBM 2011) bewertet.

Es wurde eine systematische Literatursuche für folgende Themen durchgeführt:

- * Immunglobulinersatztherapie
- * Therapie von Immunzytopenien bei primären Antikörpermangelerkrankungen
- * Therapie von Lungengerüsterkrankungen bei primären Antikörpermangelerkrankungen
- * Therapie von granulomatösen Organerkrankungen primärer Antikörpermangelerkrankungen
- * Therapie von Bronchiektasen primären Antikörpermangelerkrankungen
- * Impfungen bei primären Antikörpermangelerkrankungen
- * Lebensqualität (health related quality of life)
- * Therapie von ausgewählten monogenetischen Erkrankungen: APDS (activated PI3KCD syndrome), CTLA-4 Defizienz und LRBA-Defizienz

Für die Diagnostik von primären Immundefekten sei auf die aktuelle S2k-Leitlinie von Farmand et al. verwiesen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/112-001.html>). Gleichwohl wird auch in der Leitlinie zur Therapie an vielen Stellen auf relevante diagnostische Aspekte hingewiesen, so z. B. auch auf die Bedeutung der Bestimmung von Impfantworten (Kernaussage 1).

Ein Teil der Patienten mit Antikörpermangelerkrankungen, insbesondere Patienten mit CVID (Common variable immunodeficiency disorders), sind von sogenannten nicht-infektiösen Manifestationen betroffen. Hierbei handelt es

sich um gesundheitliche Beeinträchtigungen, welche nicht durch Infektionen entstehen. Eine wesentliche Neuerung in der aktuellen Leitlinie ist es, dass ergänzend zur Immunglobulinersatztherapie auch erstmalig die Therapie dieser nicht-infektiösen Manifestationen mit aufgenommen wurde. Teil der Leitlinie sind daher die Behandlung bei Autoimmunzytopenien (z.B. dem plötzlichen Abfall der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen), bei Lungengerüstveränderungen und granulomatösen Erkrankungen von anderen Organen, z.B. in der Leber, der Haut oder im ZNS (Kernaussagen 14b, 15a).

Viele Patienten sind infolge der wiederkehrenden Atemwegsinfektionen von Bronchiektasen betroffen, das sind irreversible Aussackungen der Atemwege, welche ihrerseits die Entstehung häufiger Atemwegsinfektionen begünstigen.

Daher wird auch das Vorgehen bei Bronchiektasen in der Leitlinie mit abgehandelt (Kernaussagen 15c, 17b, 18a und 18b).

Es werden allgemeine Empfehlungen zur Betreuung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen gegeben. Diese umfassen sowohl regelmäßige Laborkontrollen, also auch die Durchführung apparativer Untersuchungen (z.B. jährliche Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs und jährliche Lungenfunktionstestung). Bei jeglicher Mitbeteiligung von Organen wird stets ein gemeinsames Vorgehen mit Fachärzten der jeweiligen Disziplin empfohlen (z.B. Einbindung eines Lungenfacharztes bei Bronchiektasen etc.) (Kernaussagen: 13a, 13b, 14a, 15a, 15b, 16a, 16b).

Mithilfe der genetischen Diagnostik ist es in den letzten Jahren gelungen, die große und klinisch sehr variable Gruppe der primären Antikörpermangelkrankungen teilweise einzelnen Gendefekten zuzuordnen. Aufgrund der verfügbaren Datenlage hinsichtlich der Therapie werden in der aktuellen Leitlinie auch drei monogenetische Erkrankungen (APDS, CTLA-4-Defizienz und LRBA-Defizienz) detaillierter aufgeführt. Hier, ebenso wie für viele nicht-infektiöse Manifestationen, liegen oftmals nur wenige Studien vor, sodass Empfehlungen nur mittels Expertenkonsens oder auch gar nicht ausgesprochen werden können.

Im Hinblick auf die Immunglobulinersatztherapie erfolgte eine Evidenz-basierte Klassifizierung in Behandlungsindikationen mit erwiesenem Nutzen, Indikationen mit wahrscheinlichem Nutzen, Indikationen mit möglichem Nutzen und solche Indikationen mit unwahrscheinlichem Nutzen (Kernaussagen 2, 3a, 3b, 4, 5, 6 und 7). Da viele primäre Antikörpermangelkrankungen auch mit einer relevanten Einschränkung der zellulären Immunität, v.a. eine Verminderung der sog. T-Lymphozyten, einhergehen, wird die Versorgung dieser Patienten gesondert hervorgehoben (Kernaussage 7).

Während die verfügbaren Daten eine Aussage zum IgG-Talspiegel (also der IgG-Wert kurz vor der nächsten Immunglobulingabe) unter intravenöser Therapie ermöglichen, ist die Festlegung eines IgG-Zielspiegels unter regelmäßiger subkutaner Immunglobulingabe aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich. Wichtiger als IgG-Werte ist jedoch der individuelle Erkrankungsverlauf, sodass bei fortbestehenden häufigen und / oder schweren Infektionen auch IgG-Werte von 12g/l und teilweise mehr erforderlich sein können (Kernaussagen 12a bis 12c).

Gleichzeitig sollten alternative Therapieansätze wie eine etwaige Antibiotika-Prophylaxe und fachgerechte Betreuung von Bronchiektasen berücksichtigt werden (Kernaussagen: 15c, 17a, 17b, 18a und 18b).

Auch die Bedeutung von Schutzimpfungen wird betont. Aufgrund der kürzlich veröffentlichten Anwendungshinweise der STIKO (Ständige Impfkommission) wurde jedoch auf die Formulierung und Abstimmung von entsprechenden Kernaussagen verzichtet (siehe Bundesgesundheitsblatt 2018 · 61:1034-1051).

Neue Applikationsarten und z. B. auch das Vorgehen zur Dosierung bei starkem Übergewicht (Adipositas) wurden berücksichtigt (Kernaussage 11). Die Wahlfreiheit der Art der Immunglobulin-Applikation (intravenös oder subkutan) wird betont, da im Wesentlichen von einer gleichen Wirksamkeit in Bezug auf die Prophylaxe von Infektionen ausgegangen werden kann. Die intramuskuläre Gabe soll nicht erfolgen (Kernaussagen: 8, 9, 10). Ebenfalls wird der

Leitlinien sind Unterstützung

Stellenwert von strukturierten Patientenschulungen hervorgehoben (Kernaussagen 19 und 20).

Leitlinien sind wissenschaftlich fundierte Zusammenfassungen der aktuellen Datenlage und sollen die betreuenden Ärzte bei der Versorgung von Patienten unterstüt-

zen. Die als Kernaussagen formulierten Empfehlungen können und sollen aber eine individuelle Therapieentscheidung nicht ersetzen. Die nächste Überarbeitung der Leitlinie ist in drei Jahren vorgesehen.

Übersicht über alle Kernaussagen:



1

Kernaussage 1:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

Kernaussage 2:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

2

3^a

Kernaussage 3a:

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

Evidenzlevel: 2; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

Kernaussage 3b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

3^b

4

Kernaussage 4:

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

Expertenkonsensus: Konsens





Kernaussage 5:

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

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

5

6

Kernaussage 6:

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

Expertenkonsensus: Konsens

Kernaussage 7:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

7

8

Kernaussage 8:

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

Expertenkonsensus: Konsens



Kernaussage 9:

„Eine intramuskuläre Applikation von polyvalenten Immunglobulinen soll nicht erfolgen.“

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

9



10

Kernaussage 10:

„Die subkutane Applikation von polyvalenten Immunglobulinpräparaten als Heimtherapie wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation als gleichwertig wirksam angesehen.“

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

Kernaussage 11:

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

Expertenkonsensus: Konsens

11



12^a

Kernaussage 12a:

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

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

Kernaussage 12b:

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

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

12^b

12^c

Kernaussage 12c:

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

Expertenkonsensus: Konsens

Kernaussage 13a:

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

Expertenkonsensus: Konsens

13^a

13^b

Kernaussage 13b:

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

Expertenkonsensus: Konsens

Kernaussage 14a:

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

Expertenkonsensus: Konsens

14^a

14^b

Kernaussage 14b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens



Kernaussage 15a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

15^a

15^b

Kernaussage 15b:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

Kernaussage 15c:

„Patienten mit Bronchiektasen sollten regelmäßige mikrobiologische Sputumuntersuchungen erhalten.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

15^c

16

Kernaussage 16:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

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

Expertenkonsensus: starker Konsens



Kernaussage 17a:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

17^a

17^b

Kernaussage 17b:

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

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

Kernaussage 18a:

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

Konsensusempfehlung: starker Konsens

18^a



18^b

Kernaussage 18b:

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

Evidenzlevel: 1; Empfehlungsgrad: A (starker Konsens)

Kernaussage 19:

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

Expertenkonsensus: starker Konsens

19

20

Kernaussage 20:

„Eine strukturierte Patientenschulung sollte erfolgen.“

Expertenkonsensus: starker Konsens

Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften, Vereine und Verbände an der 2. Version der Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“:

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V.:

Dr. Leif Hanitsch (Berlin)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ):

Dr. Pirmin Habermehl (Mainz)

Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO):

Dr. Ulrike Burkhard-Meier (Mönchengladbach)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):

Dr. Claudia Wehr (Freiburg)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.:

PD Dr. Rainer Müller (Dresden)

Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. (DGfI):

Prof. Dr. Tim Niehues (Krefeld)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI):

Prof. Dr. Winfried Kern (Freiburg)*

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM):

Dr. Kirsten Wittke (Berlin)

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

Prof. Dr. Horst von Bernuth (Berlin)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR):

Dr. Maria Faßhauer (Leipzig)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI):

Prof. Dr. Johannes Liese (Würzburg)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP):

Prof. Dr. Tobias Welte (Hannover)*

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh):

Prof. Dr. Klaus Warnatz (Freiburg)

Deutscher Verband für Physiotherapie / Krankengymnasten e.V. (ZVK):

Frau Dorothea Pfeiffer-Kascha (Wuppertal)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH):

PD Dr. Fabian Hauck (München)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP):

Prof. Dr. Ulrich Baumann (Hannover)

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ):

Prof. Dr. Kaan Boztug (Wien)

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie/Swiss Society of Paediatrics (SGP):

Prof. Dr. Jana Pachlopnik-Schmid (Zürich)

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI):

PD Dr. Oliver Meyer (Berlin)

Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V. (dsai):

PD Dr. Gerd Klock (Dieburg)

Diese Vertreter gaben keine Interessenkonflikte ab und waren nicht stimmenberechtigt.



Dr. Leif Hanitsch



Prof. Dr. Tim Niehues



Prof. Dr. Horst von Bernuth

Finanzielle Unterstützung der Leitlinienentwicklung:

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