

# Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen

## Interdisciplinary AWMF Guideline for the Treatment of Primary Antibody Deficiencies

### Autoren

J. Krudewig<sup>1</sup>, U. Baumann<sup>2</sup>, H. Bernuth von<sup>3</sup>, M. Borte<sup>4</sup>, U. Burkhard-Meier<sup>5</sup>, G. Dueckers<sup>6</sup>, E. Foerster-Waldl<sup>7</sup>, K. Franke<sup>8</sup>, P. Habermehl<sup>9</sup>, M. Höning<sup>10</sup>, W. Kern<sup>11</sup>, K. Kösters<sup>12</sup>, K. Kugel<sup>13</sup>, T. Lehrnbecher<sup>14</sup>, J. Liese<sup>15</sup>, R. Marks<sup>16</sup>, G. A. Müller<sup>17</sup>, R. Müller<sup>18</sup>, D. Nadal<sup>19</sup>, H.-H. Peter<sup>20</sup>, D. Pfeiffer-Kascha<sup>21</sup>, M. Schneider<sup>22</sup>, H. Sitter<sup>23</sup>, P. Späth<sup>24</sup>, V. Wahn<sup>3</sup>, T. Welte<sup>25</sup>, T. Niehues<sup>6</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

### Schlüsselwörter

- ◉ Primäre Antikörpermangelkrankungen
- ◉ Leitlinie
- ◉ Therapie
- ◉ Immunglobuline
- ◉ Kinder
- ◉ Erwachsene

### Key words

- ◉ primary antibody deficiencies
- ◉ guideline
- ◉ therapy
- ◉ immunoglobulins
- ◉ children
- ◉ adults

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323837>  
 Klin Padiatr 2012; 224: 404–415  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0300-8630

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Tim Niehues**  
 Zentrum für Kinder und Jugendmedizin  
 HELIOS Klinikum Krefeld  
 Lutherplatz 40  
 47805 Krefeld  
 Tel.: +49/2151/322 301  
 Fax: +49/2151/322 334  
 tim.niehues@helios-kliniken.de

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Gegenwärtig unterscheidet sich die Versorgung von Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen erheblich von Behandler zu Behandler. Zur Verbesserung der Versorgung wurde eine evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen entwickelt.

**Methodik:** Auf dem Boden der aktuell bestehenden studienbasierten Evidenz (systematische Literaturrecherche über PubMed; Deadline November 2011) wurden mittels strukturierter Konsensusfindung (nominaler Gruppenprozess) während einer Konsensuskonferenz im November 2011 in Frankfurt 14 Kernaussagen verabschiedet. Die teilnehmenden Vertreter wurden durch ihre jeweilige Fachgesellschaft/Patientenorganisation nominiert (◉ **Tab. 1**).

**Ergebnisse:** Die Empfehlungen der Leitlinie beziehen sich auf die Indikation, Durchführung und Steuerung der Immunglobulinsubstitutionstherapie sowie auf verschiedene Applikationsarten. Weiterhin werden Empfehlungen zu supportiven Maßnahmen wie antiinfektöser Therapie, Impfungen und Physiotherapie gegeben. Die Kombination aus studienbasierter Evidenz und Expertenerfahrung in dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie ermöglicht eine Verbesserung der Versorgungsqualität für Patienten mit Antikörpermangelkrankungen.

### Einleitung

Leitlinien sollen Entscheidungshilfen in spezifischen Situationen geben, die aber nicht als handlungsbindend angesehen werden. Sie geben den aktuellen Stand des Wissens wieder, ersetzen nicht die Betreuung und Interaktion mit einem klinisch-immunologisch erfahrenen Arzt oder Zentrum und entbinden den Anwender nicht von der individuellen Entscheidungsfindung (s. auch

### Abstract

**Background:** Currently, management of antibody deficient patients differs significantly among caregivers. Evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of primary antibody deficiencies were developed to improve the management of these patients.

**Methods:** Based on a thorough analysis of current evidence (systematic literature search in PubMed; deadline November 2011) 14 recommendations were finalized during a consensus meeting in Frankfurt in November 2011 using structured consensus methods (nominal group technique). Experts were nominated by their scientific societies/patient initiatives (◉ **Tab. 1**).

**Results:** The guidelines focus on indication, practical issues and monitoring of immunoglobulin replacement therapy as well as on different routes of administration. Furthermore recommendations regarding supportive measures such as antiinfective therapy, vaccinations and physiotherapy are given. Combining literature evidence and experience of caregivers within this evidence and consensus based guidelines offers the chance to improve the quality of care for antibody deficient patients.

Deutsches Instrument zur Leitlinienbewertung; [www.delbi.de](http://www.delbi.de)).

Primäre Immundefekte werden nach der International Union of Immunological Societies (IUIS) klassifiziert (◉ **Tab. 2**). „Immundefekte, bei denen ein Antikörpermangel im Vordergrund steht“ stellen die häufigste Form primärer Immundefekte dar und werden im Folgenden als „primäre Antikörpermangelkrankungen“ bezeichnet. Die

Leitlinie beschränkt sich auf die Therapie dieser Erkrankungsgruppe.

Therapeutische Optionen, die sich auf andere Formen primärer Immundefekte beziehen, werden hier nicht berücksichtigt. Sekundäre Antikörpermangelzustände, die im Rahmen erworbener Immundefekte, maligner Grunderkrankungen oder von Verlustsyndromen auftreten können, sind ebenfalls nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Primäre Antikörpermangelkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Störungen, die auf unterschiedlicher Pathogenese beruhen. Eine Übersicht über die Unterteilungen nach IUIS innerhalb dieser Gruppe gibt **Tab. 3**. Im Vordergrund steht die Unfähigkeit zur ausreichenden Antikörperantwort auf Pathogene. Die klinischen Befunde primärer Antikörpermangelkrankungen – unabhängig von der Ätiologie – sind gehäuft rezidivierende bakterielle Infektionen. Besonders betroffen sind die Atemwege durch Infektionen mit bekapselten bakteriellen Erregern, bei denen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und Mykoplasmen dominieren, aber auch der Gastrointestinaltrakt mit Infektionen durch *Giardia lamblia*, *Campylobacter*, *Helicobacter* und Enteroviren.

Der selektive IgA-Mangel ist die häufigste primäre Antikörpermangelkrankung (Prävalenz in nordischen Ländern etwa 1:700). Er bedarf meist keiner Therapie. Das „variable Immundefektsyndrom“ („Common Variable Immunodeficiency; CVID“) (geschätzte Prävalenz 1:20 000–1:50 000) und die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie („X-linked Agammaglobulinämie; XLA“) (geschätzte Prävalenz etwa 1:200 000) [15] sind die häufigsten Antikörpermangelkrankungen, welche eine Therapie erfordern. Eine telefonische Befragung von Boyle [11] ergab 2007 eine Prävalenz von rund 1:1 200 diagnostizierten Immundefektsyndromen in den USA. Die wahre Inzidenz und Prävalenz von Antikörpermangelkrankungen ist unbekannt, wobei von einer hohen Anzahl von nicht diagnostizierten Fällen ausgegangen werden muss. Die Seltenheit dieser Erkrankungen aber auch ihre variablen klinischen Erscheinungsformen begründen die verzögerte Diagnosestellung. Eine damit verbunden verzögerte Therapieeinleitung kann zu schwerer Morbidität und vorzeitiger Mortalität führen. Eine frühzeitige Diagnose ist von Bedeutung, um Organschäden wie chronischen Sinusitiden, Bronchiektasen, Cor pulmonale bei pulmonaler Hypertonie oder Malabsorptionssyndromen vorzubeugen.

Die oft mehrjährige **Verzögerung der Diagnose** von Antikörpermangelkrankungen in den USA und England ist wiederholt belegt [9, 34, 41, 47, 51].

In Deutschland gibt es anhand des ESID Registers [29] Hinweise dafür, dass eine erhebliche Zahl nicht diagnostizierter Fälle primärer Immundefekte existiert. Im europäischen Vergleich beträgt die minimale Prävalenz anhand gemeldeter Fälle in Deutschland 1,3/100 000. Diese minimale Prävalenz liegt dagegen mit 4,9/100 000 in Frankreich deutlich höher. Insgesamt hat sich seit 1987 keine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose eines CVID gezeigt.

Die hohe Dunkelziffer hat Anlass zur Gründung von Awareness-Kampagnen wie FIND-ID ([www.find-id.org](http://www.find-id.org)) unter Beteiligung von Selbsthilfegruppen, Patienten, Eltern, Ärzten ([www.dsai.org](http://www.dsai.org))

**Tab. 1** Teilnehmende Fachgesellschaften und Verbände.

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API)
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e. V. (BNHO)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V. (DGfI)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)
Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e. V. (dsai)
Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e. V. (ZVK)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)
Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie/Swiss Society of Paediatrics (SGP)

**Tab. 2** Übersicht Immundefekte nach IUIS Klassifikation (IUIS Update 2011) [4].

1. kombinierte B- und T-Zell Immundefekte
2. andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
4. Störungen der Immunregulation
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der natürlichen Immunität
7. autoinflammatorische Syndrome
8. Komplementdefekte

**Tab. 3** Übersicht der Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht: Primäre Antikörpermangelkrankungen nach IUIS Klassifikation [4].

	Serumimmunglobuline	Klinisches Bild
1. schwere Reduktion aller Serumimmunglobulin-Isotypen mit stark verminderten oder fehlenden B-Zellen	Agammaglobulinämie/alle Isotypen vermindert	schwere bakterielle Infektionen
2. schwere Reduktion von mindestens 2 Immunglobulin-Isotypen mit normaler oder verminderter B-Zell-Anzahl	Hypogammaglobulinämie/IgA und IgG vermindert, evtl. IgM vermindert	bakterielle Infektionen, autoimmune, granulomatöse, lymphoproliferative Erkrankungen
3. Reduktion von Serum IgG und IgA mit normalen oder erhöhten IgM und normaler B-Zell-Anzahl	IgA und IgG vermindert, IgM erhöht (HyperIgM)	opportunistische Infektionen, Neutropenie, autoimmune Erkrankungen
4. Isotypen- oder Leichtkettendefekt mit normaler B-Zell-Anzahl	IgG-Subklassenmangel oder selektiver IgA-Mangel	asymptomatisch oder rezidivierende bakterielle Infektionen
5. spezifischer Antikörpermangel mit normaler IgG- und B-Zell-Anzahl	normal	Unfähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden (nach Impfung)
6. transiente Hypogammaglobulinämie des Kindesalters	IgA und IgG vermindert	asymptomatisch

**Suchbegriffe PubMed:**

cvid OR primary antibody deficiency OR hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR antibody immunodeficiency OR agammaglobulinaemia OR agammaglobulinemia OR common variable immunodeficiency OR immunoglobulin replacement OR intravenous immunoglobulin OR intravenous immunoglobulins OR intravenous gammaglobulin OR intravenous immune globulin OR intravenous gamma-globulin OR higm OR hyper Igm Syndrome OR selective antibody deficiency OR subclass deficiency OR scig OR subcutaneous immunoglobulin OR subcutaneous immunoglobulins OR ivig OR IGIV OR transient hypogammaglobulinemia of infancy NOT hiv NOT aids

→ 46033 Treffer

Limits: Humans, Clinical Trial, English, publiziert bis 13.11.2011

→ 2323 Treffer

manueller Ausschluss von Studien zu Diagnostik, erworbenen Antikörpermangelsyndromen wie CLL, HIV, sowie KMT

→ Ergebnis: n=71\*

**Studien, die eingeschlossen und ausgewertet wurden**

\*Literaturliste kann angefordert werden

**Abb. 1** PubMed-Literatursuche mit Zugriff am 13.11.2011.

sowie der Plasma verarbeitenden Industrie gegeben. Für Patienten und Angehörige werden bundesweit strukturierte und validierte Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten ([www.PID-Schulung.de](http://www.PID-Schulung.de)) (s. u.).

Die Therapieziele für Patienten mit primären Antikörpermangelkrankungen bestehen aus der Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen, der Therapie von Infektionen und Endorganschäden sowie der Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität (Health-related-Quality-of-Life). Weiterhin soll die Vermeidung von Spätschäden und Therapiekomplicationen sowie ein positiver Einfluss auf das Krankheitsverständnis und eine psychosoziale Unterstützung von Patienten und betroffenen Familien erreicht werden.

Die Variabilität der klinischen Manifestationen erfordert eine interdisziplinäre Betreuung betroffener Patienten und umfasst neben den Hausärzten bzw. niedergelassenen Pädiatern immunologisch erfahrene Ärzte, je nach klinischer Präsentation Internisten, Hämatonkologen, Pneumologen, Gastroenterologen, Rheumatologen, Infektiologen, sowie Hals-Nasen-Ohren-Ärzte mit Kontakt zu den jeweiligen Fachgesellschaften. Die interdisziplinäre Versorgung sollte in enger Zusammenarbeit mit Physiotherapeuten, Psychologen und Sozialarbeitern erfolgen. Die Patienten sollten auf Selbsthilfegruppen und Schulungsprogramme aufmerksam gemacht werden.

## Ziele

Im Vordergrund dieser Leitlinie stehen die Formulierungen der Kernaussagen zur Substitution mit polyvalenten humanen Immunglobulinpräparaten und Angaben zu Indikation, Dosierung, Applikationsformen, Monitoring/Therapiesteuerung und dem Management unerwünschter Wirkungen. Weiterhin werden supportive Therapieelemente berücksichtigt.

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte aller Fachrichtungen, die mit der Betreuung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen betraut sind, sowie an Betroffene bzw. Eltern betroffener Kinder.

Durch die Empfehlungen der Leitlinie können die Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen durch klare Angaben zur Indikation und Durchführung verbessert und unnötige Maßnahmen vermieden werden. Weiterhin sollten die ethischen Aspekte der Gewinnung vom Ausgangsmaterial dieses menschlichen Blutproduktes beachtet und die letztlich begrenzte

**Tab. 4** Graduierung der Evidenz (nach [www.cochrane.de/evidenz-empfehlung](http://www.cochrane.de/evidenz-empfehlung)).

Grad	Evidenz
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studie
III	mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommission; beschreibende Studien

**Tab. 5** Empfehlungsgrade ([www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad](http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad)).

A	starke Empfehlung
B	Empfehlung
0	Empfehlung offen

Verfügbarkeit zur angemessenen Nutzung und Vermeidung überflüssiger Therapien anhalten. Dem anwendenden Arzt sollen praktische Hilfestellungen bei der Versorgung von betroffenen Patienten gegeben werden.

## Methodik

Zur Beurteilung der aktuellen Evidenz wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche mit den Begriffen der **Abb. 1** über PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Als Stichtag wurde der 13.11.2011 gewählt. Es erfolgte eine systematische Einteilung sowie eine Bewertung der Methodik der einzelnen Studien (s. **Tab. 4**).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden bestimmte Aspekte der Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt (z.B. neuere, in Deutschland nicht zugelassene Applikationsart „Rapid-push“, Schwangerschaft) und waren nicht Bestandteil der Konsensuskonferenz.

Auf Grundlage der empirischen Daten wurden Kernaussagen formuliert und eine interdisziplinäre Konferenz zur formalen Konsensusfindung durchgeführt. Diese wurde durch Herrn PD Dr. Sitter (AWMF) moderiert und es fand die formale Konsentierung der Kernaussagen durch nominalen Gruppenprozess statt s. **Tab. 5**. Dieser wurde ergänzt durch das Delphi-Verfahren.

Es nahmen Vertreter aller Fachgesellschaften und 79,2% der Konsensusgruppe an der Konferenz teil. Alle Vertreter beteiligten sich aktiv an der Manuskripterstellung. Nach Abschluss des Konsensusprozesses hat eine externe Begutachtung durch Prof. Dr. R. Seger (Zürich) stattgefunden (◉ Tab. 4, 5).

Die vollständige Version mit ausführlicher Darstellung der verwendeten Studien und weiteren Tabellen sowie Anhang und Leitlinienreport sind auf der AWMF-Homepage ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) unter der AWMF-Registernummer 027/052 veröffentlicht.

## Leitlinie



### Voraussetzungen zur Therapieeinleitung

Voraussetzung für die Indikationsstellung einer Immunglobulinsubstitution ist eine gesicherte Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung. Zur Diagnostik primärer Immundefekte wird auf die AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik Primärer Immundefekte“ [21] verwiesen. Bei Diagnosestellung (s. u.) steht die vollständige Aufklärung der Patienten sowie der Familienangehörigen über die Konsequenz der Diagnose und die Notwendigkeit der lebenslangen Therapie sowie das mögliche Auftreten von Komplikationen im Vordergrund. Die Substitution von polyvalenten Immunglobulinen als menschliches Blutprodukt bedarf einer umfassenden Aufklärung über die Risiken einer Transmission von Pathogenen, über mögliche unerwünschte Wirkungen sowie einer schriftlichen Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters. Die Applikation muss gemäß den gesetzlichen Rahmenbedingungen erfolgen. Es bestehen Vorgaben zu Aufklärungs-, Anwendungs- und Dokumentationspflicht analog zur Transfusion von anderen Blutprodukten durch die Transfusionsgesetzgebung der einzelnen Länder.

### Wirksamkeit der Immunglobulinsubstitution

Die Immunglobulinsubstitution wird mit polyvalenten Immunglobulinen gesunder Plasmaspender durchgeführt. Die Wirkung beruht auf der Fähigkeit von IgG-Antikörpern, Bakterientoxine, Superantigene und Viren zu neutralisieren sowie Komplement zu aktivieren, und Phagozytose sowie antikörpervermittelte Zytotoxizität zu fördern. Einige Patienten können zusätzlich von den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften der Immunglobuline profitieren.

Es ist unumstritten, dass die Immunglobulinsubstitution die Infektionsrate reduziert. Die Immunglobulinsubstitution bei Diagnosestellung ist entscheidend und bestimmt somit die Prognose. Ein frühzeitiger Therapiebeginn senkt die Pneumonieinzidenz und das Fortschreiten bzw. die Entstehung von chronischen Folgeschäden wie chronischer Lungenkrankheit und Reduktion der Lungenfunktion [55].

Es gibt keine Vergleichsstudien, die eine Immunglobulinsubstitution mit Placebo oder Therapieverzicht vergleichen. Eine solche Studie wäre nach derzeitigem Wissensstand ethisch nicht vertretbar. In retrospektiven bzw. prospektiven, nicht-kontrollierten Studien ist belegt, dass bei primären Antikörpermangel-syndromen die Immunglobulintherapie zu einer Reduktion der Rate an bakteriellen Infektionen, Antibiotikabedarf, Fieber, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte führt [3, 12, 16, 18, 45, 50, 52].

Für eine detaillierte Darstellung der Studien siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

Eine Übersicht über Studien zur Wirksamkeit der Immunglobulinsubstitution gibt ◉ Tab. 6.

### Indikationen zur Immunglobulinsubstitution

Bei der **Agammaglobulinämie** mit fehlenden reifen B-Zellen besteht eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution aufgrund der komplett fehlenden Antikörperproduktion. Hier konnte eine signifikante Reduktion der Infektionsrate gezeigt werden. Quartier untersuchte die Infektionsrate in einer retrospektiven Studie vor und während der Immunglobulinsubstitution an 31 Patienten mit Agammaglobulinämie, Aghammohamadi die Pneumonieinzidenz ebenfalls retrospektiv vor und während IVIg-Gabe. Beide Studien konnten eine deutliche Reduktion der Infektionsinzidenz zeigen [3, 45]. Eine retrospektive Untersuchung an 29 Patienten mit XLA [37] mit dem Beobachtungszeitraum von 1965–1990 und einer Substitution von 100 mg/kgKG/3-wöchentlich IMIg vs. 200 mg/kgKG/3-wöchentlich vs. 400 mg/kgKG/3-wöchentlich zeigte einen signifikanten Rückgang der Anzahl an Pneumonien sowie der Krankenhausaufenthalte für die IVIg Gabe sowie die Überlegenheit der höheren Dosis.

Die **Hypogammaglobulinämie** (häufigste Form „common variable immunodeficiency“/CVID) mit defekter spezifischer Antikörperbildung bei normaler oder erniedrigter B-Zell-Anzahl ist die häufigste primäre Antikörpermangelkrankung; bei erhöhter Infektanfälligkeit und fehlenden Impfantikörpern besteht die Indikation zur Immunglobulinsubstitution [12, 16, 47, 49, 52].

#### Kernaussage 1

„Bei Primären Antikörpermangelkrankungen mit fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörper Produktion und pathologischer Infektanfälligkeit wird eine Immunglobulinsubstitutionstherapie empfohlen.“

Evidenzgrad: Ib; Empfehlungsgrad: A

Im Gegensatz dazu steht die **transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindesalters**, bei der die spezifische Antikörperbildung z.B. nach Impfungen normal ist. Eine Studie zum Einsatz von Immunglobulinsubstitution an 13 Kindern mit dieser Form der Erkrankung [19] konnte aufgrund der kleinen Population und des kurzen Beobachtungszeitraums sowie fehlenden Angaben zur Infektrate vor und nach Immunglobulinsubstitution keinen Beleg zur Effektivität einer Immunglobulintherapie erbringen.

Auch bei älteren Kindern und Erwachsenen gibt es Patienten mit Hypogammaglobulinämien mit normaler spezifischer Antikörperbildung gegen Protein- und Polysaccharidantigene, die keiner Substitution bedürfen.

#### Kernaussage 2

„Bei primärem Antikörpermangel, bei dem die Fähigkeit zur altersentsprechenden spezifischen IgG-Antikörperbildung normal ist und keine pathologische Infektanfälligkeit besteht (transitorische Hypogammaglobulinämie, andere Hypogammaglobulinämien), wird keine Immunglobulinsubstitution empfohlen.“

Evidenzgrad: IIa; Empfehlungsgrad: A

**Hyper-IgM-Syndrom** mit erniedrigter Serumkonzentration von IgG und IgA bei normaler oder erhöhter Serum-IgM-Kon-



Tab. 6 Studienübersicht: Wirksamkeit Immunglobulintherapie.

Jahr	Studien-design	Patienten	N	Behandlungsschema	Ergebnisse	Industrie-sponsoring
[39], 1979	RCT	CVID/XLA	20	IVIg 150 mg/kg/Monat vs. IMLg randomisiert, kontrolliert	0,3 vs. 0,1 Infektionen/Monat	nein
[16], 1984	PC	CVID = 19 XLA = 1 Agammagl. mit Thymom = 1	21	IVIg 300 mg/kg/Monat über 12 Monate vs. zuvor IMLg	Reduktion des Antibiotikabedarfs (total 3 249 Tage auf 1 820 Tage), Krankheitstage 834 auf 258	nein
[49], 1985	PC	Erwachsene; CVID und XLA	7	IVIg 600 mg/kg/Monat vs. zuvor IMLg über 6 bis 12 Monate	Reduktion der Rate an Infektionen (25 vs. 4 pro Jahr)	ja
[7], 1987	PC, CO	Kinder mit Antikörpermangel	12	IVIg 500 mg/kg/Monat vs. 150 mg/kg/Monat	signifikante Reduktion der Rate an Infektionen	nicht erwähnt
[52], 1996	RCS	Kinder; CVID = 3, XLA = 10; HlgM = 3; Subklassenmangel = 2	18	mittlere Dosis: 410 mg/kg/Monat, 162 Behandlungsjahre	Inzidenz für pulmonale Infektionen äquivalent zu Normalbevölkerung; Pneumonieinzidenz 0,05	ja
[12], 2002	RCS	CVID	50	IVIg 300-400 mg/kg/Monat, retrospektiv 331 Behandlungsjahre	Pneumonieinzidenz sank unter Substitution (84–22%) p < 0,01	nein
[3], 2004	RCS	Agammaglobulinämie	23	IVIg 300–400 mg/kg/3–4 wöchentlich für 6,8 ± 4,1 Jahre	Pneumonie/Jahr von 0,82 auf 0,12 pro Patientenjahr reduziert	nein
[18], 2004	PC	Erwachsene mit Erstdiagnose CVID	24	200–300 mg/kg/3-wöchentlich vs. vor Therapiebeginn	Rate an schwerwiegenden Infektionen sank von 1,3 ± 1,2/Jahr auf 0,2 ± 0,5/Jahr (p < 0,01), Rate an mild verlaufenden Infektionen von 4,9 ± 4,1 auf 2,2 ± 2,0/Jahr (p < 0,01)	nein

CO: Cross-over; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; IMLg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective Cohort; RCS: Retrospective Case Series; RCT: Randomized Controlled Trial; XLA: X-chromosomale Agammaglobulinämie

zentration sowie normaler B-Zell-Anzahl sind charakterisiert durch die mangelhafte Bildung spezifischer Antikörper. Hier handelt es sich um kombinierte Immundefekte, bei denen eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution besteht, diese jedoch bei zusätzlich bestehendem zellulären Immundefekt nicht ausreichend ist [36,44,59]. Es sollte beim X-linked Hyper-IgM-Syndrom sowie bei allen kombinierten Immundefekten neben der Immunglobulinsubstitution eine sofortige Überweisung zur weiteren Diagnostik und Therapie an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte erfolgen, da bei Neigung zu opportunistischen Infektionen und Malignomen ggf. eine Stammzelltransplantation erfolgen muss [32].

### Kernaussage 3

„Bei Antikörpermangelerkrankungen mit zusätzlichem zellulären Immundefekt (X-linked Hyper-IgM Syndrom usw.) ist eine Antikörpersubstitution nicht ausreichend. Es wird die Überweisung an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte und ggf. Transplantationsmöglichkeit dringlich empfohlen“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

Zur Therapie des **IgG-Subklassenmangels**, bei dem ein oder mehrere IgG-Subklassen bei normaler Anzahl an B-Zellen erniedrigt sind, gibt es prospektive, kontrollierte Studien, die eine signifikante Reduktion der Infektionsrate unter Immunglobulinsubstitution zeigen konnten [53]. Hier sind jedoch die Patientenzahlen gering und die Vergleichbarkeit der verschiedenen Subklassenmangel-Entitäten eingeschränkt [1,8,42]. Aufgrund unterschiedlicher Aufgaben von IgG-Subklassen bei der Abwehr viraler oder bakterieller Erreger, führen IgG1-, IgG2- oder IgG3-Mangel zu unterschiedlichen klinischen Konsequenzen. Eine de-

taillierte Darstellung der Studien siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

### Kernaussage 4

„Bei einer Form von IgG-Subklassenmangel mit pathologischer Infektanfälligkeit und fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörperproduktion wird eine Immunglobulin-Substitutionstherapie empfohlen“.

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

Im Falle eines **spezifischen Antikörpermangels** ist bei normaler Anzahl von B-Zellen und Serum-Immunglobulinkonzentrationen die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper (meist Polysaccharid-Antikörper) gestört. Mit der in der Methodik dargestellten Suchstrategie finden sich hierzu keine klinischen Studien. Eine Immunglobulinsubstitution wird in der US-Leitlinie bei rekurrenten Infektionen mit häufigem Bedarf an Antibiotika empfohlen [43]. In Deutschland stellt der spezifische Antikörpermangel eine sehr seltene Indikation zur Substitution von Immunglobulinen dar. Voraussetzung hierfür ist, dass der Patient auf Impfung mit einem reinen Polysaccharid keine spezifischen Antikörper bildet.

Der **selektive IgA-Mangel** stellt keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar. Eine Pilotstudie von 1997 untersuchte 10 Patienten mit isoliertem IgA-Mangel und einer erhöhten Infektanfälligkeit mit mehr als 4 Infektionen pro Jahr, die einer antibiotischen Therapie bedurften. Nach Einleitung einer wöchentlichen SCIg-Gabe mit 100 mg/kgKG/Woche über 18–43 Monate sank die Infektionsrate signifikant [30]. Da dies die einzige Studie ist, kann bei sehr kleiner Population hieraus keine Empfehlung abgeleitet werden.

### Durchführung der Immunglobulinsubstitution

Die hier behandelten Applikationsformen und Angaben zur Therapiedurchführung beziehen sich ausdrücklich auf den Einsatz der Immunglobulinpräparate im Rahmen einer Substitutionstherapie.

Davon abzugrenzen ist die Anwendung zur Immunmodulation, die hier nicht berücksichtigt wird.

In Deutschland stehen gegenwärtig 16 verschiedene Immunglobulinprodukte zur Auswahl, von denen 5 für die subkutane Applikation zugelassen sind (Tabellarische Übersicht s. Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Für verfügbare Präparate in der Schweiz und in Österreich siehe „Arzneimittelkompendium der Schweiz“ ([www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)) bzw. „Arzneimittelinformation für Österreich“ ([www.ami-info.at](http://www.ami-info.at)). Auf europäischer Ebene erfolgt die Arzneimittelüberwachung über die „Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA/[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Bezüglich Unterschiede der Qualitätsmerkmale wird auf die Herstellerangaben verwiesen.

Es werden meist Präparate eines Herstellers miteinander verglichen, sodass kein Präparat eines Herstellers besonders empfohlen werden kann. Alle Präparate zeigen im Rahmen von Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Infektionsrate (s. Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

#### Kernaussage 5

„Polyvalente Immunglobulinpräparate sind in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig anzusehen“.

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

### IVIg/Intravenöse Immunglobulintherapie

Die Überlegenheit der intravenösen gegenüber der intramuskulären Applikation von Immunglobulinen ließ sich auch bezüglich der Reduktion der Infektionshäufigkeit in mehreren randomisierten Studien belegen [16, 20, 37, 39]. Details können in den Tabellen der Langfassung nachgeschlagen oder in den Originalarbeiten nachgelesen werden.

### SCIg/Subkutane Immunglobulingabe

Die IVIg-Gabe ist in vielen Ländern die Standardapplikation, wird jedoch zunehmend von der subkutanen Gabe (SCIg) abgelöst, da letztere klare Vorteile (z. B. die gute Verträglichkeit und die Heimtherapiemöglichkeit) bietet [10]. Dabei wird ein Immunglobulinpräparat mittels Katheter und Infusionspumpe ins Subkutangewebe von Bauchhaut, Oberschenkel oder Arm infundiert. Die Immunglobuline werden über die Lymphwege aufgenommen und über das venöse System in die Blutbahn eingeschwemmt. Verschiedene Studien zeigen eine Gleichwertigkeit hinsichtlich der Verträglichkeit und des therapeutischen Effektes von IVIg und SCIg [5, 14, 23, 40]. Die meisten subkutanen Immunglobuline sind 16%-ig hinsichtlich des IgG-Gehaltes. Neuere Präparate zur Subkutangabe mit 20%iger Konzentration haben den Vorteil einer kürzeren Infusionsdauer und den eines geringeren Applikationsvolumens.

Eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse sowie eine tabellarische Übersicht ist unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) verfügbar.

Eine Analyse pharmakoökonomischer Daten von 2005 zum Vergleich von IVIg und SCIg basierend auf den Untersuchungen von Gardulf und Chapel sowie einer in Deutschland durchgeführten Umfrage zeigte für die subkutane Immunglobulinsubstitution einen Vorteil im Kostenvergleich [31].

#### Kernaussage 6

„Die subkutane Applikation mit einem 16%igen oder 20%igen polyvalenten Immunglobulinpräparat wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation in Bezug auf Effektivität als gleichwertig angesehen“.

Evidenzgrad: Ia; Empfehlungsgrad: A

### IMIg/intramuskuläre Immunglobulintherapie

Eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse zur intramuskulären Applikationsweise sowie eine tabellarische Übersicht ist unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) verfügbar.

#### Kernaussage 7

„Eine intramuskuläre Applikation von polyvalenten Immunglobulinen wird nicht mehr empfohlen“.

Evidenzgrad: Ia; Empfehlungsgrad: A

### Heimtherapie

Es zeigte sich unter subkutaner Immunglobulinsubstitution im Vergleich zu IVIg eine Verbesserung der „Health-related quality of life“ [22, 24, 25, 28]. Dies liegt vor allem an der Möglichkeit der Selbstapplikation im Rahmen einer Heimtherapie. Abrahamsen [2] zeigte an 8 Patienten, die zuvor IMIg oder IVIg erhalten hatten, ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Sicherheit der im Rahmen einer Heimtherapie applizierten SCIg. Ein Review aus dem Jahr 2006 über die Entwicklung der HrQoL nach Einleitung der Heimtherapie zeigte eine signifikante Verbesserung der Patientenzufriedenheit [26] (tabellarische Übersicht s. Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Eine Heimselbstbehandlung kann neben den Vorteilen einer freien Zeiteinteilung und des geringeren Aufwandes durch die verminderte Abhängigkeit von medizinischem Fachpersonal das Krankheitsverständnis des Patienten und die damit zusammenhängende Therapiecompliance positiv beeinflussen.

Die Heimtherapie birgt Risiken bezüglich Erkennung und Management unerwünschter Wirkungen. Damit ist diese nur bei guter Compliance und nach ausführlicher Schulung und unter Mitbetreuung durch ein immunologisch erfahrenes Zentrum bzw. Praxis zu empfehlen. Neben dem Erkennen unerwünschter Wirkungen und den zu ergreifenden Maßnahmen gehören der Umgang mit der Infusionspumpe und die Nadelanlage zum Inhalt dieser Schulung. In der Praxis ist es üblich, die erste Applikation im Rahmen dieser Schulung unter Aufsicht eines mit dieser Technik vertrauten Arztes durchzuführen.

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

#### Kernaussage 8

„Eine Applikation von polyvalenten Immunglobulinen im Rahmen einer angeleiteten Heimtherapie ist bei subkutaner Anwendung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit zu einer intravenösen Applikation unter ärztlicher Aufsicht als äquivalent anzusehen“.

Evidenzgrad: IIa; Empfehlungsgrad: A

Bei Hypo- und Agammaglobulinämie wird eine Anfangsdosis von **500mg/kgKG alle 21-28 Tage** empfohlen. Hierunter ist ein Talspiegel zu erreichen, der zu Infektionsfreiheit führt. Die in dieser Leitlinie analysierte Studienlage zeigt, dass ein IgG-Serum-Talspiegel von **4 g/L nicht unterschritten** werden sollte (tabellarische Darstellung der Studien siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

Das schließt nicht aus, dass **individuell eine Infektionsfreiheit** nur bei höheren Talspiegeln zu erreichen ist. Nach Expertenmeinung kann dieser auch deutlich **über 10 g/L** liegen.

Reicht ein Talspiegel von 4 g/L nicht aus, muss die Dosis erhöht werden. Kommt es unter der Immunglobulinsubstitution und ausreichenden Talspiegeln weiterhin zu Zeichen einer pathologischen Infektanfälligkeit und schwerwiegenden Infektionen, sollte ebenfalls die Dosis erhöht und der **individuelle Talspiegel bis zum Erreichen einer Infektionsfreiheit** angestrebt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit XLA oft höhere Dosen als Patienten mit anderen Antikörpermangelkrankungen benötigen (siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

Dies spielt vor allem in Fällen bereits bestehender pulmonaler Schäden in Form von Bronchiektasen eine Rolle.

**Abb. 2** Übersicht zum Thema Talspiegel.

## Dosierung und Therapiesteuerung

### IVIg

Ein Parameter zur Messung des Therapieerfolgs ist der Talspiegel. Der Talspiegel ist die Serum-Konzentration an IgG, die vor der nächsten Gabe bestimmt wird. Bestimmte minimale Talspiegel zur Gewährleistung einer suffizienten Infektionsprophylaxe sollten nicht unterschritten werden.

In der Praxis wird oft als Zielwert für den Talspiegel ein Wert angestrebt, der um 3 g/L über dem vor Therapieeinleitung liegt [12]. Es gibt gute Evidenz dafür, dass die Dauer und Schwere der Infektionen umgekehrt proportional zur Immunglobulinindosis ist und ein Talspiegel von über 4 g/L zur Reduktion der bakteriellen Infektrate führt (s. **Abb. 2**).

Eine detaillierte Darstellung der Studien sowie eine tabellarische Übersicht ist in der Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) verfügbar.

Eine **individuelle Dosisfindung** mit Anpassung an den klinischen Krankheitsverlauf sollte insbesondere bei bestehenden strukturellen Lungenerkrankungen angestrebt werden. Hier sind höhere Immunglobulindosen zur Infektionsprophylaxe erforderlich [18].

Dies wird durch eine Studie von Lucas [38] unterstrichen, bei der eine retrospektive Analyse über 22 Jahre die Talspiegel und Infektionsrate bei Patienten unter IVIg-Therapie untersuchte. Die Immunglobulinindosis wurde u. a. der klinischen Symptomatik angepasst und bei mehr als 3 moderaten Infektionen pro Jahr um 150 mg/kg/Monat erhöht. Die Dosis variierte zwischen 200 und 1200 mg/kg/Monat. Es wurde untersucht, bei welchem Talspiegel/mit welcher Dosis eine Infektfreiheit erzielt wurde. Insgesamt zeigte sich hier die Vermeidung von Infektionen bei sehr unterschiedlichen Talspiegeln in Abhängigkeit von Komorbiditäten und der Grunderkrankung (XLA oder CVID) und die Ergebnisse unterstützen ebenfalls eine individuelle Dosisfindung. Eine prospektive Studie zur Ermittlung von ausreichenden Talspiegeln für die IVIg-Substitution bei Patienten mit komplettem Antikörpermangel bei XLA fehlt.

Die Angaben in **Abb. 2** wurden nicht in Form einer Kernaussage erstellt, sollen aber über die Kernaussage 9 hinaus die Dosierung und Therapiesteuerung erläutern.

Es gibt Ausnahmen, bei denen der Talspiegel kein verlässliches Maß zur Therapiesteuerung darstellt. Im Falle eines selektiven Antikörpermangels, in dem die absolute Serum-IgG-Konzentration normal und die Fähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden, gestört ist, stellt der IgG-Talspiegel nicht das geeignete primäre Maß für eine Therapieoptimierung dar. Es wird mit einer Standarddosis von 500 mg/kgKG alle 4 Wochen begonnen. Die Dosisfindung muss in Abhängigkeit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit erarbeitet werden. Weiterhin gibt beim IgG-Subklassenmangel der Talspiegel des Gesamt-IgG keinen Aufschluss über eine erfolgreiche Substitution. Hier müssen Bestimmungen der Subklassen zusammen mit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit zur Ermittlung der individuellen Dosis herangezogen werden.

Das übliche Intervall der IVIg-Therapie beträgt 28 Tage. Es liegen keine Studien vor, die Dosisintervalle direkt miteinander vergleichen. Das Intervall muss – so wie die Dosis – individuell angepasst werden. Sollte es unter den üblichen Abständen zu Infekten kommen, besonders wenn diese kurz vor der nächsten geplanten Gabe auftreten, kann eine Erhöhung der Dosis oder Verkürzung des Intervalls auf 21 Tage nötig sein.

#### Kernaussage 9 a)

intravenöse Immunglobulintherapie:

„Eine Startdosis von 500 mg/kgKG/Monat polyvalenter Immunglobuline wird empfohlen, die in Abhängigkeit von der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit adaptiert werden muss. Ein Immunglobulin-Talspiegel von 4 g/L sollte nicht unterschritten werden.“

Evidenzgrad: Ib; Empfehlungsgrad: A

Individuell können Immunglobulin-Talspiegel bis 14 g/L notwendig sein“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

## SCIg

Die SCiG-Applikation folgt einer anderen Pharmakokinetik, die eine wöchentliche Applikation nötig macht. Nach einer evtl. erforderlichen Aufsättigungsdosis wird eine Erhaltungsdosis von 100–150 mg/kgKG wöchentlich appliziert. Vergleichsstudien zwischen subkutaner und intravenöser Applikation zeigten eine gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer äquivalenten SCiG Dosis zur zuvor verwendeten IViG Dosis (s. tabellarische Übersicht in der Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Es konnten mit der gleichen Dosis SCiG wöchentlich appliziert höhere Talspiegel erreicht werden (s. auch Kap. Umstellung IViG zu SCiG).

Im Gegensatz zum Talspiegel bei der IViG Gabe werden bei SCiG nur geringe Fluktuationen beobachtet, und Tal- und Spitzenspiegel unterscheiden sich nur geringfügig (detaillierte Darstellung der Studien s. Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

Eine IViG-Loading-Dose und anschließende SCiG-Applikation bietet den Vorteil, den Zeitraum zum Erreichen eines ausreichenden Talspiegels zu verkürzen.

## Umstellung IViG zu SCiG

Bei der Umstellung der Immunglobulinsubstitution von intravenöser auf subkutane Applikation liegt eine US-Studie zur Pharmakokinetik vor, in der 137% der zuvor verabreichten IViG-Dosis verteilt auf wöchentliche Gaben zur Erreichung des entsprechenden Talspiegels erforderlich war [57]. Ochs zeigte 2006, dass mit 137% der vorherigen monatlichen IViG-Dosis, auf wöchentliche subkutane Gaben verteilt, erwartungsgemäß höhere Talspiegel erreicht wurden [40]. Wasserman [58] verglich die Talspiegel von zuvor IViG behandelten Patienten nach Applikation von 130% und 137% der vorherigen Dosis verteilt auf wöchentliche Subkutangaben. Hier zeigte sich eine Äquivalenz der Verteilung und eine Erhöhung der Talspiegel von 10,5 g/L auf 12,02 g/L bei 130% der Dosis, es fand sich kein signifikanter Unterschied zu einer weiteren Dosiserhöhung auf 137%. Andere Studien zeigten bezüglich der Dosierung auch bei gleicher Dosis wie zuvor unter IViG verteilt auf wöchentliche Applikation höhere resultierende Talspiegel [6,27], (s. hierzu tabellarische Übersicht in der Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

Eine aktuelle Studie von Thepot [56] zeigte bei 60 Patienten mit Antikörpermangelsyndromen, die zuvor mit IViG behandelt wurden, nach einjähriger SCiG Therapie in Standarddosis (mittlere Dosis 108 mg/kg/Woche) keine Reduktion der Talspiegel. Es ist daher zu vermuten, dass auch eine im Vergleich zur IViG-Therapie geringere Dosis subkutan zu einem äquivalenten Schutz führen kann. Das trifft auch für die aktuelle Zulassungsstudie für ein 20%iges Präparat [33] zu. Bei der Umstellung von intravenöser zu subkutaner Applikationsart wird die monatliche Dosis in wöchentliche Gaben umgerechnet und subkutan äquivalent appliziert.

### Kernaussage 9 b)

subkutane Immunglobulintherapie:

„Eine Startdosis von 500 mg/kgKG/Monat polyvalenter Immunglobuline wird empfohlen, die in Abhängigkeit von der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit adaptiert werden muss.

Im Regelfall ist ein Immunglobulin-Talspiegel von 7 bis 10 g/l ausreichend“.

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

## Monitoring

Es empfiehlt sich die Anbindung an ein qualifiziertes Zentrum oder eine Praxis mit immunologisch erfahrenen Ärzten und Pflegepersonal. Die erste Gabe bei Einleitung einer Immunglobulinsubstitution sollte hier erfolgen, um unerwünschte Wirkungen zu erkennen und behandeln zu können. Außerdem kann bei subkutaner Gabe eine Patientenschulung eine evtl. geplante Selbstapplikation vorbereiten. Eine Fortführung der Therapie unter Betreuung des Facharztes oder Kinderarztes als Heimtherapie ist erstrebenswert, um Patientenwege zu reduzieren. Eine Heimtherapie mit IViG durch die Patienten ist in Deutschland nicht zugelassen.

### Kernaussage 10

intravenöse Immunglobulintherapie:

„Die Überwachung des klinischen Verlaufs sowie des Serum-IgG-Talspiegels wird im Verlauf des ersten Jahres der Substitutionstherapie alle 3 Monate, danach mindestens alle 6 Monate empfohlen“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

## Infusionsgeschwindigkeiten

### IViG

Zum Vergleich verschiedener Infusionsgeschwindigkeiten gibt es Studien, in denen verschiedene Infusionsraten direkt miteinander verglichen werden:

Eine detaillierte Übersicht der Studien zu Infusionsgeschwindigkeiten gibt die Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

In vielen Fällen stehen unerwünschte Wirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit, sodass insbesondere bei der ersten Gabe oder bei bestehender Infektion eine langsame Applikation unter Aufsicht eines immunologisch erfahrenen Arztes erfolgen sollte. Es wird empfohlen, bei einer 10%igen Lösung mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5–1 ml/kgKG/h zu beginnen, da die meisten unerwünschten Wirkungen geschwindigkeitsassoziiert sind und besonders im Rahmen der ersten Applikation auftreten. Je nach Verträglichkeit und Präparat kann die Infusionsgeschwindigkeit gesteigert werden.

Die Empfehlungen des Herstellers (Beipackzettel) sollten beachtet werden. Bei folgenden Infusionen ist eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

### SCiG

Auch bei der Subkutangabe steht ein Großteil der unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit, sodass insbesondere bei der Erstgabe eine langsame Applikation unter Aufsicht eines immunologisch erfahrenen Arztes erfolgen sollte. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 20 ml/h/Injektionsort hat sich als sicher und effektiv erwiesen (hierzu s. detaillierte Darstellung der Studien und tabellarische Übersicht Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Auch bei der Subkutangabe ist nach anfänglich langsamer Injektionsgeschwindigkeit eine Steigerung möglich. Ebenfalls sollten die Herstellerangaben beachtet werden. Einige Hersteller geben ein maximales Injektionsvolumen pro Injektionsstelle (von 15 ml) an.



Unabhängig von der Applikationsart muss bei Auftreten unerwünschter Wirkungen die Infusion sofort unterbrochen werden.

Bei milden unerwünschten Wirkungen kann die Infusion mit verminderter Geschwindigkeit fortgesetzt werden.

Je nach Ausmaß der unerwünschten Wirkung finden Mastzellstabilisatoren, Steroide, kreislaufunterstützende Medikamenten Anwendung.

Einer äusserst seltenen **anaphylaktischen Reaktion sollte gemäss der Leitlinie zur „Therapie anaphylaktischer Reaktionen“** ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-025.html.de](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-025.html.de)) ggf. durch die Applikation von Antihistaminika, Glucokortikoiden, Volumengabe sowie bei hämodynamischer Beeinträchtigung (Stadium III oder IV) mit Katecholaminapplikation (Adrenalin/Epinephrin) entgegengewirkt werden.

Es wird empfohlen, bei dem Auftreten einer jeden unerwünschten Wirkung Kontakt zu einem in der Behandlung von Patienten mit Immundefekten erfahrenen Arzt aufzunehmen.

Bei schwerer unerwünschter Wirkung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Folgeinfusion zunächst sehr langsam gewählt werden. Weiterhin ist eine Prämedikation mit Steroiden zu empfehlen.

Bei wiederholten unerwünschten Wirkungen können eine Umstellung der Applikationsart (z.B. von IVIg zu SCIg) oder ein Wechsel des Präparates erforderlich sein.

**Abb. 3** Übersicht zum Management unerwünschter Wirkungen.

## Management unerwünschter Wirkungen

### Anti-IgA-Antikörper

Eine transfusionsassoziierte anaphylaktoide Reaktion ausgelöst durch patienteneigene Anti-IgA-Antikörper (z. B. bei selektivem IgA-Mangel, IgA-Mangel plus IgG-Subklassenmangel oder CVID) gilt als sehr seltene unerwünschte Wirkung einer Immunglobulinsubstitution. Die in allen IVIg Präparaten enthaltenen Spuren von IgA (0,5 – 2%) dienen als auslösendes Antigen. Anaphylaktoide Anti-IgA Reaktionen treten vorwiegend bei IVIg- und kaum bei SCIg-Therapie auf [17].

Eine detaillierte Darstellung der Studien sowie eine tabellarische Übersicht ist in der Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) verfügbar

Ein Screening auf Anti-IgA wird nicht empfohlen, man sollte bei der ersten Infusion oder bei Infusionen nach einem Intervall von mehr als 3 Monaten eine gewisse Vorsicht walten lassen (s. Kapitel zu Infusionsgeschwindigkeiten).

### Transfusionsreaktionen

Eine detaillierte Darstellung der Studien zu Transfusionsreaktionen sowie eine tabellarische Übersicht ist in der Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) verfügbar.

Die Empfehlungen in **Abb. 3** waren Bestandteil der Konsensuskonferenz, wurden nicht in Form einer Kernaussage verfasst, sollten jedoch beim Management unerwünschter Wirkungen beachtet werden.

Eine detaillierte Darstellung der Studien zu unerwünschten Wirkungen sowie eine tabellarische Übersicht siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

### Transmission von Pathogenen

Die Immunglobulinapplikation als Übertragung eines menschlichen Blutproduktes birgt ein Risiko der Transmission infektiöser Pathogene. In erster Linie geht es hier um die Übertragung von Viren und Prionen. Obgleich die Herstellungsprozesse dieses Risiko minimieren (Langfassung unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)), wurden in den 90er Jahren Fälle beschrieben, bei denen eine Übertragung von Hepatitis C stattgefunden hat [13, 46, 48]. Auch das Übertragungsrisiko für Prionen ist nicht eindeutig einzuschätzen. Vor Beginn der Therapie muss der Patient über die Risiken einer Pathogenübertragung und über die möglichen unerwünschten Wirkungen aufgeklärt werden.

Dank der Einführung von Good Manufacturing Practice (GMP) und weiteren Vorgaben der Behörden konnte eine Übertragung von Pathogenen seit über 15 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden.

### Supportive Maßnahmen

#### Antinfektiöse Therapie

Eine Englische Leitlinie des UK-Primary-Immunodeficiency-Network empfiehlt eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei persistierenden Infektionen trotz einer bestehenden adäquaten Immunglobulinsubstitution (<http://www.ukpin.org.uk/standards.htm>). Zur Antiinfektivtherapie und -prophylaxe bei Antikörpermangelsyndromen gibt es keine kontrollierten klinischen Studien. Die Empfehlungen repräsentieren hier Expertenmeinung und die Erfahrung aus den Empfehlungen zur Antiinfektivtherapie bei Patienten mit andersartigen Immundefekten. Derzeitige Expertenmeinung dieser Konsensusgruppe ist, dass im Bedarfsfall einer umgehenden empirischen antimikrobiellen Therapie größere Bedeutung zukommt als der antimikrobiellen Chemoprophylaxe. Patienten mit Antikörpermangelsyndromen

sollten in Abhängigkeit von der klinischen Situation (Schwere, Infektionslokalisation, bekannte Erregerpersistenz) umgehend bereits bei Infektionsverdacht therapiert werden. Dies umfasst in der Regel eine antibakterielle Therapie, die *Streptococcus pneumonia* und *Haemophilus spp* erfasst, kann aber je nach klinischem Bild und Information zu früheren Infektionen und Infektionserregern auch eine antivirale, antimykotische oder antiparasitäre Therapie beinhalten.

Zu erwägen ist der Versuch einer Sekundärprophylaxe bei rezidivierenden Infektionen mit identischem Erreger (Erregerpersistenz mit klinischen Rezidiven) trotz adäquater Immunglobulinsubstitution. Hier sollte Rücksprache mit einem infektiologisch erfahrenen Arzt erfolgen und der Nutzen gegenüber Nachteilen (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Kosten) individuell abgewogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die im Rahmen ihre Erkrankung eine Lungenschädigung mit Bronchiektasen entwickelt haben. Hier ist bei chronischer Besiedlung mit Erregern, für die im Falle eines klinischen Rezidivs mit einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion zu rechnen ist, analog zu Empfehlungen bei Patienten mit anderer chronischer Grunderkrankung (z.B. Cystischer Fibrose) zu verfahren, d.h. es sollte wenn möglich eine Eradikationstherapie angestrebt werden. Bei produktivem Husten mit purulentem Sputum ist eine antibiotische Therapie bis zum Ende des Hustens sinnvoll. Wo immer möglich sollte vor antibiotischer Therapie eine Erregerdiagnostik stattfinden und ggf. induziertes Sputum untersucht oder eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden.

#### Kernaussage 11

„Kommt es trotz Immunglobulinsubstitution bei primären Antikörpermangelkrankungen zu Infektionen, wird eine sofortige kalkulierte hochdosierte ggf. verlängerte antimikrobielle Therapie empfohlen. Ein Erregernachweis ist zwingend anzustreben, anschließend Umstellung der Therapie nach Antibiogramm. Antikörperbestimmungen zur Erregerdiagnostik sind verzichtbar“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

#### Kernaussage 12

„Bei Patienten mit Antikörpermangelkrankungen wird eine generelle kontinuierliche antimikrobielle Chemoprophylaxe nicht empfohlen“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

„Eine kontinuierliche antimikrobielle Therapie kann bei Patienten mit chronisch purulentem Sputum erwogen werden“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

## Impfungen

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten unter Immunglobulinsubstitution. Impftiter gegen die üblichen Impfantigene sind in polyvalenten Immunglobulinpräparaten vorhanden, sodass die meisten Impfungen unter Immunglobulinsubstitution generell nicht nötig sind. Ausnahmen bilden die saisonale Influenza-Impfung sowie die Impfung mit viralen Totvakzinen (FSME, Hepatitis A und B), die von der STIKO bei „immunologischer Restfunktion“ empfohlen werden [54]. Es gibt Hinweise auf die Induktion einer zellulären Impfmunität bei Antikörpermangelkrankungen. Diese ist erst in Anfängen belegt [35], sodass die Empfehlungen zur Impfung ausschließlich auf Expertenmeinungen beruhen.

#### Kernaussage 13

„Unter Immunglobulinsubstitution ist gegen manche impfpräventablen Erkrankungen kein Schutz zu erwarten (z.B. FSME, Hepatitis B).

Unter Immunglobulinsubstitution wird in Übereinstimmung mit der STIKO folgendes Vorgehen empfohlen:

- a) Totvakzine mit viralen Peptiden können empfohlen werden (Hepatitis A+B, FSME)
- b) die Influenzaimpfung wird trotz Zweifel an der vollen Wirksamkeit in Verbindung mit einer Umgebungsimpfung empfohlen
- c) Lebendvakzine sind kontraindiziert; Regionen der Welt mit Gelbfieber/japanischer Enzephalitis sollten gemieden werden
- d) Polysaccharid-Vakzine (Pneumovax, usw.) sind wahrscheinlich ineffektiv

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

#### Physiotherapie/Atemphysiotherapie

Eine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich physiotherapeutischer Maßnahmen ist aufgrund von fehlenden klinischen Studien an immundefizienten Patienten nicht möglich. Es gibt jedoch eine Vielzahl an Studien, die auf dem Boden anderer Grunderkrankungen den Einfluss dieser Maßnahmen auf den Progress chronischer Lungenschäden/Bronchiektasen untersucht haben. Hier wurde durch den Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. anlässlich dieser Leitlinienerstellung eine Literaturrecherche durchgeführt (Details hierzu s. Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Es wurden 7 Reviews und 9 klinische Studien hauptsächlich zur physikalischen Therapie von Patienten mit Cystischer Fibrose zusammengefasst und bewertet.

Eine Evidenz zur Wirksamkeit der Methoden in Bezug auf die Reinigung der Atemwege bei Cystischer Fibrose und Bronchiektasen konnte nachgewiesen werden. Die Atemphysiotherapie stellt bei Cystischer Fibrose und Bronchiektasen eine Standardbehandlung dar. Eine klare und eindeutige Evidenz für die einzelnen Methoden der Atemphysiotherapie (Autogene Drainage, active cycle of breathing techniques, oszillierende PEP-Geräte usw.) kann an dieser Stelle nicht nachgewiesen werden. Das liegt einerseits an der großen Heterogenität der Studien, an kleinen Populationen, an fehlenden Standards in Bezug auf Outcomes und kaum vorliegenden Langzeitstudien. Erfahrungsgemäß unterstützt die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung die Sekretolyse und ist vor der atemphysiotherapeutischen Intervention zu empfehlen. Patienten und Therapeuten beobachten eine Reduktion der Symptome und Häufigkeit der Sinusitiden durch Nasenspülungen zur Reinigung der Nasenhöhle. Hierzu gibt es ebenfalls keine Evidenz in Form von klinischen Studien, sodass auch hier die Empfehlung auf dem Boden der Expertenmeinung gegeben wird.

#### Kernaussage 14

„Atemphysiotherapie wird frühzeitig bei bestehender chronischer Bronchitis oder Bronchiektasen empfohlen“.

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

#### Psychosoziale Unterstützung und Schulungen

Eine Anbindung an Selbsthilfegruppen zum Erfahrungsaustausch und positive Beeinflussung des Krankheitskonzeptes

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

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

**dsai** – Deutsche Selbsthilfe Angeborener Immundefekte e.V. ([www.dsai.de](http://www.dsai.de))

**ÖSPID** – Österreichische Selbsthilfegruppe für Primäre Immundefekte ([www.oespid.at](http://www.oespid.at))

**SVAI** – Schweizerische Vereinigung für Angeborene Immundefekte ([www.svai.ch](http://www.svai.ch))

Für die Patienten und ihre Angehörigen werden bundesweit strukturierte und validierte Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten ([www.PID-Schulung.de](http://www.PID-Schulung.de)). Rehabilitative Maßnahmen zur Erhaltung und Verbesserung von Organfunktionen können indiziert sein. Diese stehen meist in Zusammenhang mit chronisch pulmonalen Komplikationen. Anhang mit Angaben zu Präparaten und Herstellungsverfahren sowie tabellarische Präparateübersicht über verfügbare humane Immunglobulinpräparate und Präparatevergleiche und Zulassungsstudien siehe Langfassung der Leitlinie unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

## Acknowledgements

Die Autoren bedanken sich bei Prof. Dr. R. Seger für die externe Begutachtung sowie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), den HELIOS Kliniken und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API) für die finanzielle und inhaltliche Unterstützung.

**Interessenkonflikt:** siehe Interessenkonflikterklärungen der Autoren im Leitlinienreport unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

## Institute

- <sup>1</sup> Abteilung für Pneumologie, HELIOS Klinikum Krefeld
- <sup>2</sup> Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- <sup>3</sup> Department for Pediatric Pneumology and Immunology, University Hospital Berlin, Berlin
- <sup>4</sup> Immuno Deficiency Center Leipzig (IDCL), Municipal Hospital St. Georg Leipzig, Leipzig
- <sup>5</sup> Praxis für Hämatologie und Onkologie, Mönchengladbach
- <sup>6</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld
- <sup>7</sup> Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- <sup>8</sup> St. Marien-Krankenhaus Siegen gem GmbH, Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie, Siegen
- <sup>9</sup> Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim
- <sup>10</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm
- <sup>11</sup> Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- <sup>12</sup> Medizinische Klinik II, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld
- <sup>13</sup> Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte, Regionalgruppe Düsseldorf, Velbert
- <sup>14</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Klinik III, Frankfurt
- <sup>15</sup> Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg

<sup>16</sup> Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>17</sup> Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

<sup>18</sup> Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden

<sup>19</sup> Abteilung für Infektiologie, Kinderspital Zürich, Zürich, Switzerland

<sup>20</sup> Centrum für chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>21</sup> Physiotherapiepraxis, Wuppertal

<sup>22</sup> Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

<sup>23</sup> Abteilung für Chirurgische Forschung, Universität Marburg, Marburg

<sup>24</sup> Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Bern, Switzerland

<sup>25</sup> Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

## Literatur

- 1 *Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R et al.* Efficacy of intravenous gamma-globulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 267–274
- 2 *Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A.* Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996; 98: 1127–1131
- 3 *Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 40: 113–118
- 4 *Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 2: 54
- 5 *Berger M.* Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004; 112: 1–7
- 6 *Berger M, Rojavin M, Kiessling P et al.* Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011; 139: 133–141
- 7 *Bernatowska E, Madalinski K, Janowicz W et al.* Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 43: 153–162
- 8 *Bernatowska-Matuszkiewicz E, Pac M, Skopcynska H et al.* Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 193–197
- 9 *Blore J, Haeney MR.* Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989; 298: 516–517
- 10 *Borte M, Oertelt C, Hogy B.* Treatment of patients with primary antibody deficiencies in Germany. *Klin Padiatr* 2005; 217: 276–280
- 11 *Boyle JM, Buckley RH.* Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497–502
- 12 *Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001–1004
- 13 *Chapel HM, Christie JM, Peach V et al.* Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol* 2001; 99: 320–324
- 14 *Chapel HM, Spickett GP, Ericson D et al.* The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94–100
- 15 *Cunningham-Rundles C, Bodian C.* Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34–48
- 16 *Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984; 101: 435–439
- 17 *Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S et al.* Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993; 13: 272–278
- 18 *de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A et al.* Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745–753
- 19 *Duse M, Iacobini M, Leonardi L et al.* Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 349–353

- 20 Eibl MM, Cairns L, Rosen FS. Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 151–160
- 21 Farmand S, Baumann U, von Bernuth H *et al*. Interdisciplinary AWMF Guideline for the Diagnostics of Primary Immunodeficiency. *Klin Padiatr* 2011; 223: 378–385
- 22 Fasth A, Nystrom J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1474–1478
- 23 Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J *et al*. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345: 365–369
- 24 Gardulf A, Bjorvell H, Andersen V *et al*. Lifelong treatment with gamma-globulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995; 21: 917–927
- 25 Gardulf A, Borte M, Ochs HD *et al*. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2008; 126: 81–88
- 26 Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 434–442
- 27 Gardulf A, Nicolay U, Asensio O *et al*. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006; 26: 177–185
- 28 Gardulf A, Nicolay U, Math D *et al*. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 936–942
- 29 Gathmann B, Binder N, Ehl S *et al*. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 479–491
- 30 Gustafson R, Gardulf A, Granert C *et al*. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* 1997; 350: 865
- 31 Hogy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 24–29
- 32 Honig M, Schulz A, Friedrich W. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *Klin Padiatr* 2011; 223: 320–325
- 33 Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J *et al*. Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011; 141: 90–102
- 34 Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB *et al*. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 16–22
- 35 Kuntz M, Goldacker S, Blum HE *et al*. Analysis of bulk and virus-specific CD8+ T cells reveals advanced differentiation of CD8+ T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2011; 141: 177–186
- 36 Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C *et al*. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47–54
- 37 Liese JG, Wintergerst U, Tymnner KD *et al*. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992; 146: 335–339
- 38 Lucas M, Lee M, Lortan J *et al*. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1354–1360
- 39 Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA *et al*. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 237–243
- 40 Ochs HD, Gupta S, Kiessling P *et al*. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26: 265–273
- 41 Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C *et al*. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547–1554
- 42 Olander-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P *et al*. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 44–50
- 43 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR *et al*. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525–S553
- 44 Quartier P, Bustamante J, Sanal O *et al*. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol* 2004; 110: 22–29
- 45 Quartier P, Debre M, De Blic J *et al*. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134: 589–596
- 46 Quinti I, Soresina A, Agostini C *et al*. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol* 2008; 28: 263–267
- 47 Quinti I, Soresina A, Spadaro G *et al*. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308–316
- 48 Razvi S, Schneider L, Jonas MM *et al*. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001; 101: 284–288
- 49 Roifman CM, Lederman HM, Lavi S *et al*. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985; 79: 171–174
- 50 Roifman CM, Schroeder H, Berger M *et al*. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1325–1333
- 51 Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005; 58: 546–547
- 52 Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973–93. *Arch Dis Child* 1996; 74: 527–530
- 53 Soderstrom T, Soderstrom R, Enskog A. Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* 1991; 68: 1426–1429
- 54 STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 2005
- 55 Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB *et al*. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 147–155
- 56 Thepot S, Malphettes M, Gardeur A *et al*. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J Clin Immunol* 2010; 30: 602–606
- 57 Waniewski J, Gardulf A, Hammarstrom L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994; 14: 90–97
- 58 Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L *et al*. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol* 2011; 31: 323–331
- 59 Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H *et al*. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373–384