



Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Personalisierte Behandlungsstrategien bei angeborenen Immundefekten

Dr. Jacques G. Riviere, Barcelona

Zusammenfassung

Angeborene Immundefekte („inborn errors of immunity“, IEI) sind eine heterogene Krankheitsgruppe mit über 550 bekannten monogenetischen Entitäten. Sie manifestieren sich oftmals im Kindesalter; auch genuine adulte Erstmanifestationen sind nicht selten. Die klassischen „10 Warnzeichen“ wurden in den 1990er-Jahren entwickelt und bilden das heutige Krankheitsspektrum der IEI nur unvollständig ab: Autoimmunität, Dysregulation oder laborchemische Auffälligkeiten bleiben dabei häufig unberücksichtigt. Wird die Diagnose zu spät gestellt, haben bis zu 50 % der Patienten bereits dauerhafte Organschäden erlitten.

Skalierbare, auf künstlicher Intelligenz und elektronischen Patientendaten basierende Screeningstrategien, bei denen Algorithmen automatisiert klinische Muster erkennen und Risikopersonen identifizieren, können das Neugeborenen-Screening ergänzen und eine frühere Diagnosestellung auch jenseits des Säuglingsalters ermöglichen. Die molekulargenetische Diagnose ist Grundlage der personalisierten Therapie: Sie ermöglicht gezielte Immunglobulinsubstitution, antimikrobielle Prophylaxe, gezielte Therapien sowie kurative Ansätze wie hämatopoetische Stammzelltransplantation und Gentherapie. Die Frühdiagnose ist damit heute entscheidend für eine prognoseverbessernde Behandlung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die klinischen Herausforderungen bei angeborenen Immundefekten (IEI) und die Konsequenzen einer verzögerten Diagnosestellung,
- ✓ moderne, datenbasierte Screeningstrategien zur frühzeitigen Erkennung von IEI in der Primärversorgung,
- ✓ die Rolle der molekulargenetischen Diagnostik als Grundlage personalisierter Therapieentscheidungen,
- ✓ die verfügbaren kurativen und supportiven Therapieoptionen bei IEI und deren defektspezifische Anwendung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung.

Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



KLINISCHE HERAUSFORDERUNGEN UND KONSEQUENZEN DER DIAGNOSEVERZÖGERUNG

Angeborene Immundefekte („inborn errors of immunity“, IEI; auch als primäre Immundefekte, PID, bezeichnet) stellen eine heterogene und zunehmend komplexe Krankheitsgruppe dar. Lange Zeit wurden IEI überwiegend als pädiatrische Erkrankungen betrachtet. Aktuelle Registerdaten und Publikationen des vergangenen Jahrzehntes zeigen jedoch, dass ein relevanter Anteil der Erkrankungen erst im Erwachsenenalter manifest wird (● **Abb. 1**) [1, 2].

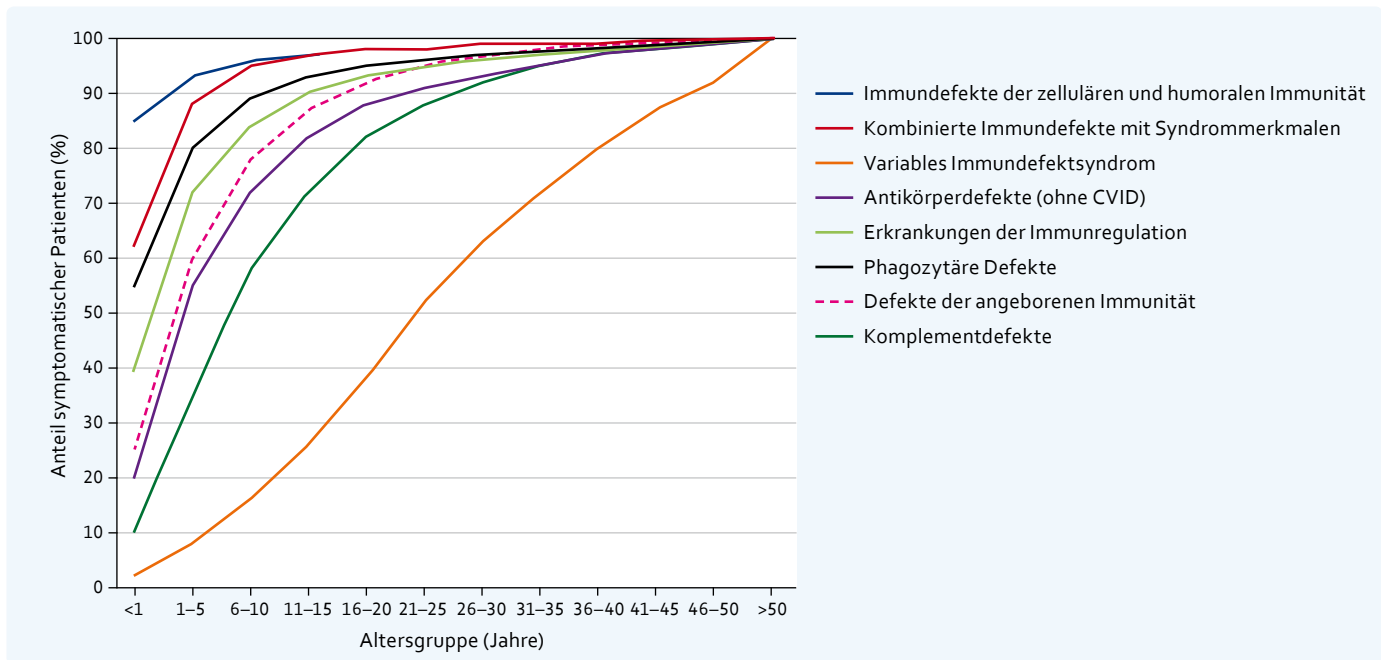


Abbildung 1
Typisches Manifestationsalter nach IEI-Entität; modifiziert nach [2]

Die Annahme, dass spät-diagnostizierte Fälle ausschließlich auf eine verzögerte Diagnosestellung bei pädiatrischem Beginn zurückzuführen seien, ist damit nicht mehr haltbar. Vielmehr existieren genuine adulte Erstmanifestationen. Neben dem Manifestationsalter hat sich auch das Verständnis der klinischen Präsentation wesentlich erweitert. Während Infektionen klassischerweise als Leitsymptom galten, zeigen Registeranalysen, dass etwa 20 bis 30 % der Patienten initial nicht mit rezidivierenden oder schweren Infektionen auffällig werden [2]. Erstmanifestationen können ebenfalls immunologische Dysregulationsphänomene, Autoimmunität, autoinflammatorische Symptome oder laborchemische Auffälligkeiten sein. Teilweise liefert lediglich eine positive Familienanamnese den ersten diagnostischen Hinweis. Infektionen können im Verlauf auftreten, sind jedoch nicht obligat das initiale Leitsymptom. Das Verständnis der genetischen Komplexität der IEI hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich erweitert. Derzeit sind 508 monogenetische Krankheitsentitäten beschrieben [3]. Diese Vielfalt übersteigt die Möglichkeiten der ursprünglichen klinischen Heuristik, die in den 1990er-Jahren, etwa durch die Einführung der „10 Warnzeichen“, etabliert wurde. Diese Warnzeichen haben wesentlich zur Sensibilisierung beigetragen, bilden jedoch das tatsächliche Spektrum der Erkrankungen nur unzureichend ab, insbesondere im Hinblick auf Dysregulationsphänotypen und Manifestationen.

Die Diagnostik ist häufig zeitaufwendig, abhängig von Experten und erfordert spezialisierte Zentren. Daher erfolgt die Diagnosestellung oft stark verzögert. Dies ist klinisch hochrelevant: Mit zunehmender Dauer steigt das Risiko irreversibler Organschäden. Bis zu 50 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bleibende Organschäden auf, insbesondere pulmonal (z. B. Bronchiektasen), gastrointestinal sowie hinsichtlich des Hörvermögens (● **Abb. 2**) [5, 6].

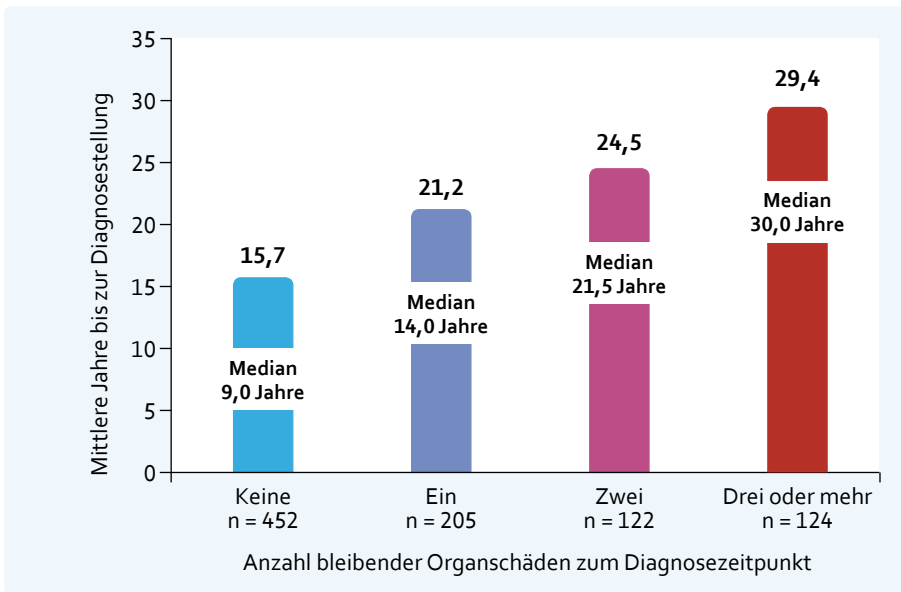
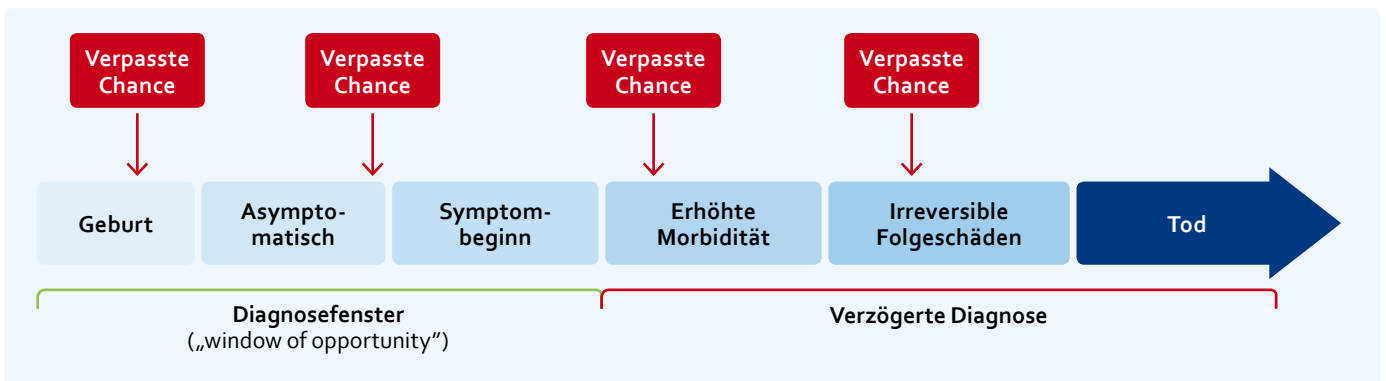


Abbildung 2
Diagnoseverzögerung und Organ-
schäden; modifiziert nach [4]

Diese Schäden sind häufig irreversibel und gehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Die Vermeidung einer solchen Progression erfordert eine frühzeitige Identifikation betroffener Personen. Entlang der gesamten Lebensspanne bestehen multiple Interventions- und Identifikationsfenster. Insbesondere die Phase bis kurz nach Symptombeginn stellt ein kritisches Zeitfenster („window of opportunity“) dar. Ziel ist es, Patienten vor dem Eintritt irreversibler Organschäden zu erkennen und einer adäquaten Diagnostik zuzuführen (■ **Abb. 3**) [6].

Abbildung 3
Diagnosefenster bei IEI;
modifiziert nach [6]



SCREENING ÜBER TRADITIONELLE METHODEN HINAUS

Die klassischen „10 Warnzeichen“ bei Kindern behalten weiterhin ihre Bedeutung als niedrighschwellige klinische Orientierungshilfe. Dazu gehören [7]:

- Vier oder mehr Otitiden pro Jahr
- Zwei oder mehr schwere Sinusitiden pro Jahr
- Zwei oder mehr Pneumonien pro Jahr
- Zwei oder mehr Monate Antibiotikabehandlung ohne Wirkung
- Gedeihstörung im Säuglingsalter
- Rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
- Anhaltende Mundsoor oder Pilzinfektion auf der Haut
- Zwei oder mehr schwere Infektionen (Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis)
- Positive Familienanamnese für primären Immundefekt
- Notwendigkeit intravenöser Antibiotikatherapie, um Infektionen zu behandeln

Angesichts der phänotypischen und genetischen Heterogenität der IEI sind jedoch ergänzende, skalierbare und datenbasierte Strategien erforderlich [6]. Das Neugeborenen-Screening stellt eine der bedeutendsten Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der IEI dar. Insbesondere die Bestimmung von T-Zell-Rezeptor-Exzisionszirkeln (TREC) hat die frühzeitige Erkennung schwerer kombinierter Immundefekte (SCID) revolutioniert. Das Screening gilt als effektiv und kosteneffizient. In mehreren Ländern, darunter auch Deutschland, ist das Neugeborenen-Screening auf SCID etabliert; teilweise werden darüber hinaus weitere schwere T-Zell-Defekte erfasst. Mit der Einführung zusätzlicher Marker (z. B. KREC [Kappa-deleting Recombination Excision Circle]) können auch B-Zell-Defekte detektiert werden. Dennoch bleibt das Neugeborenen-Screening auf einen eng definierten Bereich schwerer, früh manifestierender Erkrankungen beschränkt. Ein erheblicher Teil der IEI, insbesondere solche mit späterer Manifestation, partiellen Defekten oder primär immundysregulatorischem Phänotyp, wird durch das aktuelle Routine-Screening nicht erfasst [8]. Das etablierte Neugeborenen-Screening ist daher ein notwendiger, jedoch nicht hinreichender Baustein innerhalb eines umfassenden Früherkennungskonzeptes.

BEDEUTUNG DER FRÜHZEITIGEN DIAGNOSESTELLUNG FÜR DIE PERSONALISIERTE THERAPIE

Mit der präzisen molekulargenetischen Diagnostik eröffnet sich die Möglichkeit einer personalisierten Therapie. Die Kenntnis des zugrunde liegenden genetischen Defektes erlaubt eine differenzierte Risikoabschätzung, gezielte Verlaufskontrollen und die Auswahl spezifischer therapeutischer Strategien, einschließlich individualisierter Immunglobulinsubstitution [9], gezielter antiinflammatorischer oder immunmodulatorischer Therapie sowie den Einsatz zielgerichteter molekularer Therapien, etwa signalwegspezifischer Inhibitoren [10] und die Indikationsstellung zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) oder Gentherapie. Eine frühzeitige Diagnosestellung kann nicht nur infektiöse Komplikationen reduzieren, sondern auch dysregulatorische Manifestationen kontrollieren und das Fortschreiten struktureller Organschäden verhindern [5]. Damit dient die Diagnostik heute nicht mehr lediglich der Aufklärung, sondern stellt eine Voraussetzung für eine prognoseverbessernde Behandlung dar [11].

GENOMWEITE INITIATIVEN UND LABORBASIERTE SCREENINGANSÄTZE

Neben dem klassischen Neugeborenen-Screening gewinnen groß angelegte genomische Initiativen zunehmend an Bedeutung. In verschiedenen Programmen wird die Durchführung von Ganzgenom- oder Exomsequenzierungen bereits im Neugeborenenalter untersucht, entweder im Rahmen erweiterter Screeningprogramme oder populationsbasierter Forschungsinitiativen [31]. Ziel ist die frühzeitige Identifikation genetischer Risikokonstellationen, auch jenseits der derzeit etablierten Biomarker wie TREC/KREC [6]. Ein ergänzender laborbasierter Ansatz ist die Nutzung des berechneten Globulins zur Detektion von Hypogammaglobulinämien in Routinelaboruntersuchungen, ohne dass Immunglobuline explizit angefordert wurden. Dieser Ansatz ermöglicht die opportunistische Identifikation potenziell betroffener Patienten anhand standardmäßig erhobener Laborparameter [12]. Im Fokus stehen darüber hinaus datengetriebene Modelle auf Basis elektronischer Gesundheitsakten, bei denen strukturierte Routinedaten automatisiert ausgewertet und mit klinischen Phänotypisierungen sowie durch künstliche Intelligenz (KI) gestützten Verfahren verknüpft werden, um Risikopersonen frühzeitig zu identifizieren [13].

KI-GESTÜTZTE RISIKOMODELLE UND ELEKTRONISCHE GESUNDHEITSDATEN

In Europa, den USA und Kanada existieren mehrere Arbeitsgruppen, die strukturierte Routinedaten aus der Primär- und Sekundärversorgung zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für IEI einsetzen [7, 11]. Der JMF „Software for Primary Immunodeficiency Recognition, Intervention, and Tracking (SPIRIT) analyzer“, basiert auf den klassischen Warnzeichen und wurde als prädiktives Risikotool konzipiert. Das Instrument ermöglicht eine skalierbare, KI-gestützte Risikoabschätzung und konnte eine frühere Diagnosestellung in großen Populationen demonstrieren [15]. Publikationen am Beispiel des variablen Immundefekt-syndroms („common variable immunodeficiency disorders“, CVID) zeigten, dass charakteristische Signaturen in elektronischen Krankenakten eine Identifikation nicht diagnostizierter Patienten Jahre vor der konventionellen Diagnosestellung erlauben [16]. In den Niederlanden wurde ein primärversorgungsbasierter Algorithmus zur Erkennung von Patienten mit Risiko für primäre Antikörperdefekte entwickelt [17]. Weitere Initiativen verfolgen den Ansatz computergestützter Entscheidungsunterstützungssysteme als „proof of concept“ zur klinischen Diagnostik von IEI. Während einige Projekte auf Registerdaten oder Sekundärversorgung ausgerichtet sind, zielen andere, insbesondere SPIRIT, das niederländische Modell sowie das katalanische „Primary Immunodeficiency Centre d'Atenció Primària“- (PIDCAP-)Projekt, unmittelbar auf die Primärversorgung ab [14].

DAS PIDCAP-PROJEKT: ENTWICKLUNG EINES ICD-BASIERTEN RISIKO-MODELLS

PIDCAP wurde in Katalonien initiiert, um Hochrisikopersonen für IEI im regionalen Gesundheitssystem systematisch zu identifizieren. Es basiert auf einem Expertenmodell unter Einbezug von Fachimmunologen, Primärversorgern und weiteren klinischen Disziplinen [14]. Ausgangspunkt war eine systematische Literaturrecherche von den 1993 etablierten Warnzeichen bis zur aktuellen Evidenzlage. Auf dieser Basis wurde eine initiale Liste von Warnzeichen durch eine regionale Expertengruppe erstellt, die anschließend einem nationalen Delphi-Konsensusprozess unterzogen wurde. Die konsentierten klinischen Konzepte wurden in „International Classification of Diseases“- (ICD-)Codes überführt. Das Ergebnis waren 27 Warnzeichen für die Pädiatrie und 24 für Erwachsene. Neben infektiologischen Manifestationen wurden rheumatologische Erkrankungen, Malignome, Endokrinopathien, Autoimmunerkrankungen, (Autoimmun-)Zytopenien sowie Impfreaktionen berücksichtigt [14].

Die Warnzeichen wurden in einem Primärversorgungszentrum mit rund 20.000 betreuten Personen validiert. Ziel war die Identifikation von Risikopersonen bei niedriger Alert-Rate, um eine Überlastung durch exzessive Alarmer zu vermeiden. Die Gesamt-Alert-Rate betrug 1,5 % (0,5 % pädiatrisch; 1,7 % erwachsen). Die höhere Rate bei Erwachsenen erklärt sich u. a. dadurch, dass das Modell nicht zwischen primären und sekundären Immundefekten differenziert. In einer retrospektiven Analyse bereits diagnostizierter IEI-Fälle in einem Referenzzentrum lag die Detektionsrate bei 30 bis 35 %. Dies reflektiert die Ausrichtung auf Praktikabilität in der Primärversorgung und nicht auf maximale Sensitivität. Die stärksten diskriminierenden Warnzeichen waren infektiologische Manifestationen, gefolgt von Zytopenien, systemischen und organbezogenen Autoimmunerkrankungen sowie chronischer Diarrhö, konsistent im pädiatrischen wie im erwachsenen Kollektiv [14].

Klinische Konzepte (z. B. rezidivierendes Fieber, Sepsis) wurden systematisch mit relevanten ICD-Codes verknüpft; insgesamt flossen über 3500 Codes für Kinder

und Erwachsene ein. Jeder Code erhielt eine gewichtete Punktzahl, deren Summe die Risikoklassifikation bestimmte:

- 0 bis 75 Punkte: Beobachtung
- >75 Punkte: automatischer „electronic health record“-(EHR-)Alarm

Bei Schwellenüberschreitung wurde eine elektronische Mitteilung mit dem Hinweis auf einen möglichen primären Immundefekt generiert. Empfohlen wurde eine immunologische Basisdiagnostik, eine telemedizinische Konsultation eines Referenzzentrums oder die direkte Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum (● **Abb. 4**) [14].

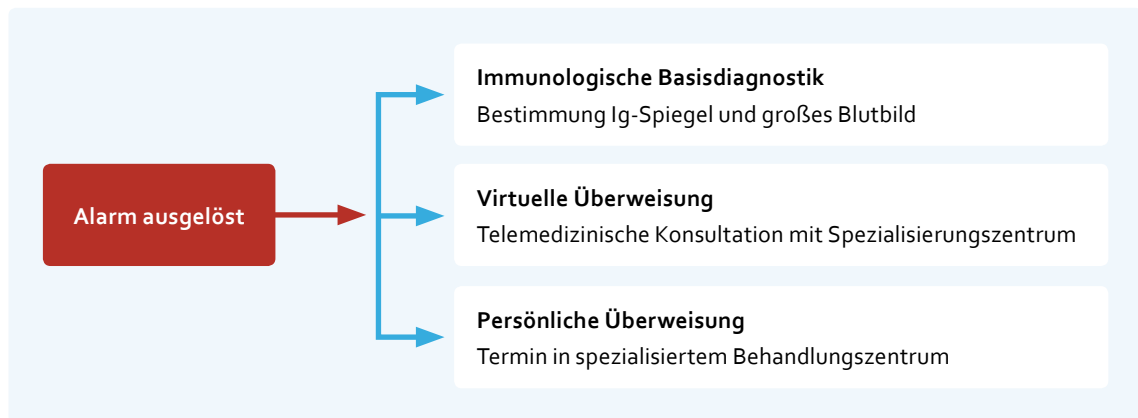


Abbildung 4
PIDCAP-Hand-
lungspfade nach
Alarm; zusammen-
gefasst nach [14]

Zur internationalen Harmonisierung wurde ein Konsensusprojekt mit über 100 Experten aus 22 Ländern durchgeführt (Teilnahmequote 94 %; 60 % Europa, 40 % USA/Kanada). Neben Ärzten beteiligten sich auch Pflegefachpersonen und Patienten; zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Bewertungsunterschiede. Die Bewertung erfolgte per Likert-Skala; Konsens war definiert als Median 7 bis 9 bei <1/3 abweichenden Bewertungen. Zusätzlich wurden die Warnzeichen mit zehn bis 80 Punkten gewichtet; >75 Punkte entsprachen einem direkten Alarm bzw. einer Überweisung. In der Pädiatrie wurden 26 Warnzeichen konsentiert, davon neun als direkte Überweiskriterien. Im Erwachsenenbereich wurden 17 Warnzeichen konsentiert; vier galten als direkte Überweiskriterien. Eine Publikation des vollständigen Konsensusmanuskripts ist in Vorbereitung [14].

Das PIDCAP-Modell weist methodische Limitationen auf: Die rein ICD-basierte Erfassung berücksichtigt weder Antibiotikaverordnungen noch Therapiedauer oder Arztkontaktfrequenz – potenziell relevante Marker für rezidivierende oder seltene Erkrankungen [13]. Zudem lassen sich bestimmte Konstellationen (z. B. MRSA[Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus]-Kolonisation) nur unzureichend abbilden. Da ICD-Codes primär Abrechnungszwecken dienen und die Kodierpraxis regional und zeitlich variiert, ist die Modellperformance entsprechend beeinflusst [6].

ALERT-FATIGUE UND IMPLEMENTIERUNGSBARRIEREN

Ein zentrales Implementierungsproblem datenbasierter Alarmsysteme ist die sogenannte Alert-Fatigue. Während spezialisierte Fachdisziplinen eine hohe Sensibilität für seltene Erkrankungen entwickeln, sind Hausärzte sowie Pädiater mit einer Vielzahl konkurrierender klinischer Prioritäten konfrontiert. Eine hohe Frequenz automatisierter Warnmeldungen kann zu Desensibilisierung und sinkender Akzeptanz führen. Die reine diagnostische Genauigkeit eines Modells ist daher nicht ausreichend. Entscheidend ist die Integration in bestehende Versorgungsabläufe. Aspekte wie Benutzerfreundlichkeit, Kontextsensitivität, zeitliche Platzierung der Warnmeldung sowie optionale statt obligatorische Handlungsempfehlungen

beeinflussen die tatsächliche Wirksamkeit im klinischen Alltag. Darüber hinaus bestehen institutionelle, rechtliche und ethische Herausforderungen. Datenschutz, Datenzugang, Interoperabilität, potenzielle algorithmische Verzerrungen (Bias) sowie Unterschiede in Datenqualität müssen bei der Implementierung berücksichtigt werden. Die Einbindung aller relevanten Beteiligten, einschließlich klinischer Anwender, ist für eine nachhaltige Integration in die Regelversorgung essenziell [7, 10].

SKALIERUNG SELTENER ERKRANKUNGEN UND FÖDERIERTE DATENMODELLE

Bei seltenen Erkrankungen wie IEI ist die Fallzahl einzelner Zentren begrenzt. Im Gegensatz zu häufigen Erkrankungen können robuste Modelle nicht allein auf lokalen Datensätzen basieren; eine überregionale und internationale Zusammenarbeit ist daher erforderlich. Die Weitergabe patientenbezogener Rohdaten ist jedoch aus datenschutzrechtlichen Gründen häufig problematisch. Föderierte Lernansätze bieten hier eine methodische Alternative: Die Daten verbleiben in den jeweiligen Zentren. Lediglich Modellparameter oder aggregierte Informationen werden zwischen den Standorten ausgetauscht. Das globale Modell wird dezentral trainiert, ohne dass individuelle Patientendaten zentralisiert werden. Dieser Ansatz eignet sich sowohl für KI-basierte Verfahren als auch für andere prädiktive Modelltypen. Er ermöglicht die Nutzung größerer Datenmengen unter Wahrung datenschutzrechtlicher Anforderungen und stellt eine vielversprechende Strategie für die Weiterentwicklung datenbasierter Screeningprogramme bei seltenen Erkrankungen dar [7, 10].

VON DER FRÜHDIAGNOSE ZUR PERSONALISIERTEN THERAPIE

Frühd Diagnose als Grundlage personalisierter Medizin

Die frühzeitige Diagnosestellung ist eine wesentliche Voraussetzung für personalisierte Medizin bei IEI. Zwei klinische Entwicklungspfade sind zu unterscheiden: eine frühe Identifikation mit anschließender gezielter Therapie und prognostischer Verbesserung oder eine verzögerte Diagnosestellung mit erhöhter Morbidität, irreversiblen Organschäden und potenziell letalem Verlauf [5]. Der genetischen Diagnostik kommt eine Schlüsselrolle zu: Die Identifikation des zugrunde liegenden Genotyps erlaubt in vielen Fällen eine präzise Zuordnung zum klinischen Phänotyp, die Identifikation pathophysiologischer Signalwege und die Auswahl zielgerichteter Therapien. Die molekulargenetische Diagnose ermöglicht zudem

- die Abschätzung krankheitsspezifischer Komplikationsrisiken,
- die Beurteilung der Indikation für kurative Therapieverfahren,
- die genetische Beratung von Familien sowie
- eine individualisierte Verlaufsprognose.

Zwar besteht nicht in allen Fällen eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation, dennoch ist die genetische Charakterisierung in der Mehrzahl der monogenen IEI richtungsweisend für das weitere Vorgehen [8]. Therapieoptionen lassen sich grundsätzlich in kurative und supportive Ansätze unterteilen.

KURATIVE THERAPIEN

Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

Die HSZT stellt die etablierte kurative Option dar, bei der das Immunsystem durch transplantierte hämatopoetische Stammzellen ersetzt wird. In den letzten Jahrzehnten konnten sowohl die Transplantationsergebnisse als auch die Morbidität

signifikant verbessert werden. Moderne Methoden umfassen haploidentische Transplantationen, gezielte Depletionsverfahren und selektive zelluläre Manipulationen zur Minimierung transplantationsassoziiierter Komplikationen. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens hängt vom genetischen Defekt, dem klinischen Zustand der Patienten sowie von verfügbaren Spenderoptionen ab [18].

Gentherapie

Die Gentherapie gilt als Pionierfeld molekularer Therapien bei IEI. Frühe Ansätze zeigten hohe Wirksamkeit, mussten jedoch aufgrund einzelner schwerwiegender Komplikationen – darunter lymphoproliferative Erkrankungen und Leukämien – vorübergehend unterbrochen werden. In der Folge wurden Vektoren und Protokolle grundlegend weiterentwickelt; für bestimmte Defekte konnte inzwischen gezeigt werden, dass moderne Verfahren effektiv sind und mit geringerer Morbidität einhergehen als die HSZT. Die Gentherapie bei angeborenen Immundefekten entwickelt sich von einem weitgehend experimentellen Bereich hin zu einer begrenzten klinischen Anwendung; zu den in der EU zugelassenen Erkrankungen/Produkten zählen mittlerweile ADA-SCID (Strimvelis) und das Wiskott-Aldrich-Syndrom (Waskyra). Der Zugang in der Praxis wird jedoch nach wie vor stark durch Hindernisse wie die spezialisierte Herstellung, die Qualifizierung der Behandlungszentren, die Kostenerstattung und die wirtschaftliche Nachhaltigkeit eingeschränkt [32]. Für die überwiegende Mehrheit der IEI-Entitäten befindet sich die Gentherapie noch in klinischer Erprobung. Neben klassischen Genadditionsstrategien gewinnen Gen-Editing-Verfahren in klinischen Studien zunehmend an Bedeutung, die eine gezielte Korrektur pathogener Varianten direkt in den Patientenzellen ermöglichen. Langzeitansprechen und hohe Therapiekosten bleiben wichtige Herausforderungen [19].

SUPPORTIVE THERAPIEN

Antimikrobielle Prophylaxe

Die antimikrobielle Prophylaxe ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der supportiven Versorgung. Die Wahl der Substanzen richtet sich nach dem spezifischen Immundefekt und den typischen Infektionsrisiken [20]:

- SCID: Cotrimoxazol zur *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe (PjP), Fluconazol gegen *Candida spp.*, antivirale Prophylaxe gegen CMV (Zytomegalievirus)- und HSV (Herpes-simplex-Virus)-Risiko sowie saisonale monoklonale Antikörper gegen RSV. Die PjP wird in der Regel erst ab der vierten bis sechsten Lebenswoche initiiert, um Toxizität zu vermeiden. Immunglobulinersatztherapie ist obligatorisch.
- Chronische Granulomatose (CGD): Cotrimoxazol sowie Posaconazol oder Itraconazol zur Prävention bakterieller Infektionen und *Aspergillus-spp.*-Infektionen
- Hyper-IgE-Syndrom: Cotrimoxazol für bakterielle Infektionen, Fluconazol bei rezidivierenden *Candida*-Infektionen, Itraconazol/Posaconazol bei Pneumatozelen; ergänzend antiseptische Hautmaßnahmen (z. B. Bleach-Bäder) und topische Medikamente
- XLA (X-linked Agammaglobulinämie) und CVID: Immunglobulinersatztherapie ist der Eckpfeiler, ergänzt durch antibiotische Prophylaxe mit Azithromycin. Fokus auf chronische Atemwegsinfektionen durch verkapselte Bakterien; saisonale Impfungen sind insbesondere bei T-Zell-abhängigen Mechanismen wichtig.

Bei Bronchiektasen kann ergänzend Azithromycin als Langzeitprophylaxe eingesetzt werden. Bei Patienten unter immunsuppressiver oder immunmodulierender

Therapie, einschließlich Steroiden, Rituximab oder anderen Biologika, ist die prophylaktische Strategie individuell zu planen. Bei Kombinationstherapien ist eine stets individualisierte Risikobewertung erforderlich [20].

Immunglobulinersatztherapie

Die intravenöse (IVIg) oder subkutane (SCIg) Immunglobulinersatztherapie ist eine zentrale Säule in der Behandlung primärer Antikörperdefekte und anderer IEIs. Historisch zunächst bei XLA eingesetzt und intramuskulär verabreicht, erfolgt die Therapie heute überwiegend intravenös oder subkutan – subkutan oft im häuslichen Setting – und hat die Morbidität und Mortalität erheblich reduziert [21]. Die Dosierung wird individuell angepasst, abhängig von Gewicht, Infektionsgeschehen und IgG-Spiegeln. Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen Serum-IgG-Spiegel und Infektionsrisiko; bei Patienten mit strukturellen Lungenschäden wie Bronchiektasen wird häufig ein Zielspiegel von etwa 1000 mg/dl angestrebt (● Abb. 5) [9].

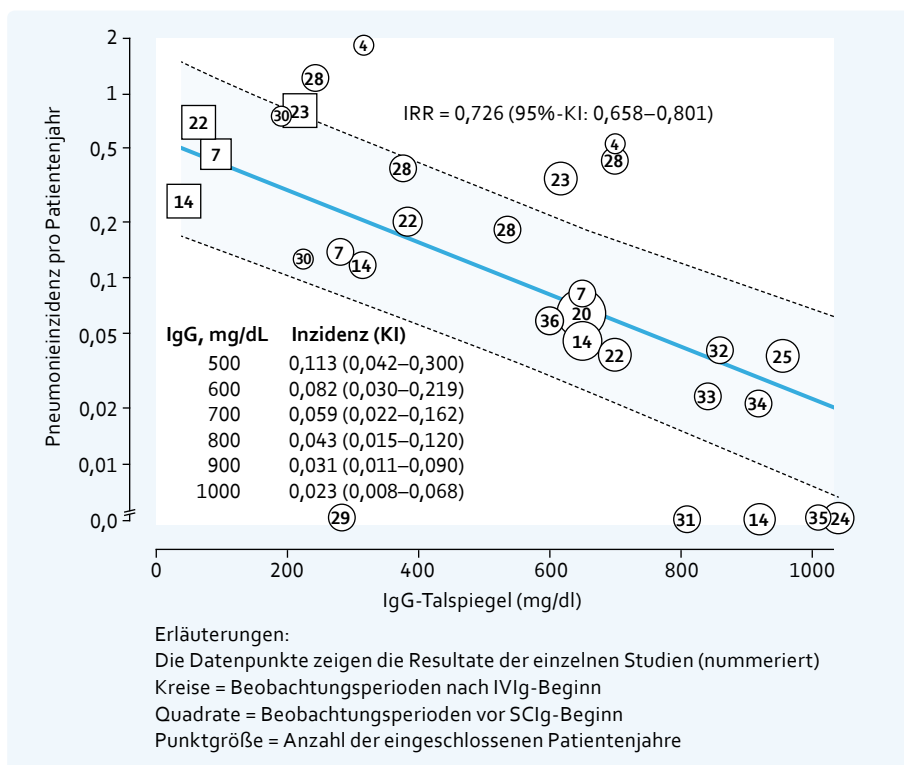


Abbildung 5
 IgG-Talspiegel und Pneumonieinzidenz, Ergebnisse einer Metaanalyse; modifiziert nach [9]

Abkürzungen
 IRR, Incidence Rate Ratio = Inzidenzratenverhältnis (Gibt an, um welchen Faktor die Pneumonieinzidenz pro 100 mg/dl Anstieg des IgG-Talspiegels sinkt. Ein Wert <1 bedeutet: höherer IgG-Spiegel = niedrigeres Risiko.)
 KI = Konfidenzintervall
 IVIg = Intravenöse Immunglobuline
 IgG = Immunglobulin G (häufigstes Immunglobulinserum)

Die Therapie wird regelmäßig überprüft, typischerweise alle drei bis fünf Monate, sofern keine klinischen Anzeichen für eine unzureichende Immunkontrolle bestehen. Bei der Wahl zwischen IVIg und SCIg sind pharmakokinetische Unterschiede zu berücksichtigen: IVIg zeigt höhere Peak-Konzentrationen und stärkere Serum-schwankungen, während SCIg gleichmäßigere Spiegel erzeugt (● Abb. 6) [22].

IVIg wird in kontrollierter Umgebung verabreicht, ist monatlich anzuwenden und ermöglicht somit einen regelmäßigen klinischen Kontakt zwischen Arzt und Patient. Es können systemische Nebenwirkungen auftreten, und die Infusion erfordert einen venösen Zugang. SCIg kann häuslich verabreicht werden und wird in der Regel wöchentlich angewandt, reduziert systemische Nebenwirkungen und verbessert die Lebensqualität, ist jedoch durch lokale Reaktionen und ein limitiertes Infusionsvolumen pro Infusionsstelle begrenzt [21, 23].

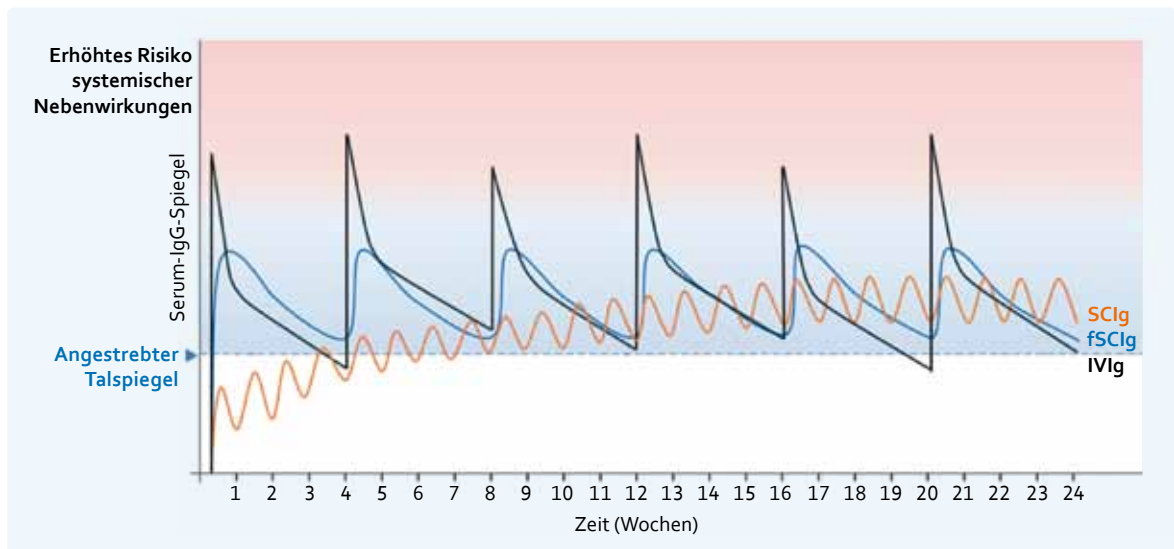


Abbildung 6

Vergleich der Veränderungen der Serum-IgG-Spiegel im Verlauf der Substitutionstherapie mit IVIg, SClg und fSClg; modifiziert nach [22]

Abkürzungen

IVIg = Intravenöse Immunglobuline

SClg = Subkutane Immunglobuline

fSClg = Fazilitierte subkutane Immunglobuline

IgG = Immunglobulin G

Verfügbare SClg-Präparate

Die verschiedenen SClg-Präparate unterscheiden sich im Wesentlichen durch den Herstellungsprozess, die IgG-Konzentration sowie die zugelassenen Indikationen. In Deutschland sind insgesamt fünf Produkte zur subkutanen Immunglobulintherapie zugelassen: HyQvia (10 %, Takeda), Cutaquig (16,5 %, Octapharma) sowie die drei 20%igen Produkte Hizentra (CSL Behring), Cuvitru (Takeda) und Xembify (Grifols) [24–28]. Eine Übersicht der zugelassenen Präparate einschließlich des jeweiligen Zulassungsjahres in Deutschland findet sich in Tabelle 1 (● **Tab. 1**).

	Xembify	Cutaquig	Cuvitru	HyQvia	Hizentra
Hersteller	Grifols	Octapharma	Takeda	Takeda	CSL Behring
Markteinführung (DE)	2026	2020	2017	2013	2011
Differenzierende Herstellungsschritte*	Caprylat-Fällung, Caprylat-Inkubation; Anionenaustausch-Chromatografie	Solvent-Detergent-Verfahren; Chromatographie	Solvent-Detergent-Verfahren; Anionenaustausch-Chromatographie	Solvent-Detergent-Verfahren; Anionenaustausch-Chromatographie	Oktansäure-Fraktionierung; Anionenaustausch-Chromatographie
Darreichungsform	SClg	SClg	SClg	fSClg (+ Hyaluronidase)	SClg
Konzentration	20 %	16,5 %	20 %	10 %	20 %
IgG-Reinheit	≥98 %	≥95 %	≥98 %	≥98 %	≥98 %

*die Herstellungsverfahren aller Produkte beinhalten zusätzlich die folgenden Schritte: kalte Ethanol-fällung, Inkubation bei niedrigem pH sowie verschiedene Filtrationsschritte

Tabelle 1

Vergleich klinischer Parameter aktueller SClg-Präparate in Deutschland; modifiziert nach [24–28, 30]

Abkürzungen

IVIg = Intravenöse Immunglobuline

SClg = Subkutane Immunglobuline

(Subcutaneous Immunglobulin)

fSClg = Fazilitierte subkutane Immunglobuline

(Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin)

IgG = Immunglobulin G

Gezielte Therapie

Die gezielte Therapie („targeted therapy“) hat in der letzten Dekade an Bedeutung gewonnen. Sie umfasst monoklonale Antikörper (z. B. Abatacept, Rituximab) und kleine Moleküle (z. B. Sirolimus, Leniolisib), die spezifische Signalwege in T- oder B-Zellen modulieren. Ziel ist die teilweise Wiederherstellung der immunologischen Homöostase und die Reduktion dysregulierter Immunreaktionen, um den klinischen Zustand zu stabilisieren, die Entzündungsaktivität zu reduzieren und invasive kurative Maßnahmen möglichst zu verzögern oder vorzubereiten [9, 16]. Die Auswahl der Substanzen richtet sich nach dem spezifischen Defekt, dem klinischen

Verlauf und den pathophysiologischen Mechanismen. Die gezielte Therapie wird häufig in Kombination mit einer antimikrobiellen Prophylaxe und Immunglobulinersatztherapie eingesetzt.

FAZIT

- Angeborene Immundefekte (Inborn Errors of Immunity, IEI) sind eine heterogene und wachsende Krankheitsgruppe, die nicht ausschließlich im Kindesalter manifest wird.
- Klassische Warnzeichen erfassen das heutige phänotypische Spektrum, insbesondere Dysregulations- und Autoimmunmanifestationen, nur unzureichend.
- Diagnoseverzögerungen führen bei bis zu 50 % der Betroffenen zu irreversiblen Organschäden und erhöhter Morbidität.
- Datengetriebene Screeningmodelle auf Basis elektronischer Gesundheitsdaten, wie das katalanische PIDCAP-Projekt, bieten skalierbare Ansätze zur frühzeitigen Identifikation in der Primärversorgung.
- Die molekulargenetische Diagnose ist die entscheidende Grundlage für eine personalisierte, defektspezifische Therapieplanung.
- Kurative Optionen wie hämatopoetische Stammzelltransplantation und Gentherapie werden durch supportive Strategien, Immunglobulinersatztherapie, antimikrobielle Prophylaxe und gezielte Immunmodulation, ergänzt.
- Die Wahl der Therapie richtet sich nach Genotyp, klinischem Phänotyp und individuellem Risikoprofil.
- Frühdiagnose ist damit die zentrale Voraussetzung für eine prognoseverbessernde, individualisierte Behandlung.

LITERATUR

1. Staels F, Collignon T, Betrains A et al. Monogenic Adult-Onset Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol* 2021;12
2. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1332–1341.e5
3. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 2025;1
4. Immune Deficiency Foundation. IDF 2017 National Patient Survey. Immune Deficiency Foundation, 2017. <https://primaryimmune.org/sites/default/files/national-patient-survey-2017.pdf>; Zugriff im März 2026
5. Immune Deficiency Foundation. IDF 2023 National Patient Survey Report. Immune Deficiency Foundation, 2024. <https://primaryimmune.org/sites/default/files/2023-national-patient-survey-report.pdf>; Zugriff im März 2026
6. Rivière JG, Cantenys-Saba R, Carot-Sans G et al. Current perspectives and challenges of using artificial intelligence in immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;156:878–888
7. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. Info4PI, <https://info4pi.org/library/educational-materials/>. Zugriff im Februar 2026
8. Seidel MG, Hauck F. Multilayer concept of autoimmune mechanisms and manifestations in inborn errors of immunity: Relevance for precision therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:615–628.e4

9. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21–30
10. Makkoukdji N, Pundit V, Wyke M et al. Targeted treatments for immune dysregulation in inborn errors of immunity. *Exploration of Immunology*. 2024;218–37
11. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun* 2025;1
12. Frias Sartorelli de Toledo Piza C, Aranda CS, Solé D et al. Calculated globulin can be used as a screening test for antibody deficiency in children and adolescents. *Front Immunol* 2024;15
13. Rivière JG, Bastarache L, Campos LC et al. Proceedings of the second Artificial Intelligence in Primary Immunodeficiency (AIPi) meeting. *J Allergy Clin Immunol* 2026;157:307–315
14. Rivière JG, Carot-Sans G, Piera-Jiménez J et al. Development of an Expert-Based Scoring System for Early Identification of Patients with Inborn Errors of Immunity in Primary Care Settings – the PIDCAP Project. *J Clin Immunol* 2025;45:26
15. Rider NL, Coffey M, Kurian A et al. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:272–279
16. Johnson R, Stephens A V., Mester R et al. Electronic health record signatures identify undiagnosed patients with common variable immunodeficiency disease. *Sci Transl Med* 2024;16
17. Messelink MA, Berbers RM, van Montfrans JM et al. Development of a primary care screening algorithm for the early detection of patients at risk of primary antibody deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2023;19:44
18. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2025;20:76
19. Wijeyesinghe S, Chinen J. Gene therapy for inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2025;134:630–638
20. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:525–530
21. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol* 2020;50:1432–46
22. Kan AKC, Chan BCY, Lau CS et al. Bridging the Gap in Secondary Antibody Deficiencies: Current Evidence and Unmet Needs in Diagnosis and Management with Immunoglobulin Replacement. *Clin Rev Allergy Immunol* 2025;68:106
23. Santamaria M, Neth O, Douglass JA et al. Correction to: A Multi-center, Open-Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of IGSC 20% in Subjects with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2022;42:512–513
24. Fachinformation Xembify®; Stand: März 2024
25. Fachinformation Cuvitru®; Stand: Mai 2024
26. Fachinformation Hizentra®; Stand: Oktober 2025
27. Fachinformation Cutaquig®; Stand: Juli 2024
28. Fachinformation HyQvia®; Stand: April 2025
29. Szczawińska-Popłonyk A, Bekalarska J, Jęch K et al. The Burden of Non-Infectious Organ-Specific Immunopathology in Pediatric Common Variable Immunodeficiency. *Int J Mol Sci* 2025;26:2653
30. Siegel J. Immune globulins: Therapeutic, pharmaceutical, cost, and administration considerations. 2023. *Pharmacy Practice News*. https://www.pharmacypracticenews.com/download/PF231_WM.pdf. Zugriff im März 2026
31. Expanded Newborn Screening Using Genome Sequencing for Early Actionable Conditions | Genetics and Genomics | JAMA | JAMA Network <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2825327>
32. Advancing ATMPs for orphan diseases: redefining the roles of pharmaceutical companies and academia - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S3050597625000235?via%3Dihub>

Referent

Dr. Jacues Rivière
Vall d'Hebron Hospital
Barcelona, Spain

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Passakorn – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
Grifols Deutschland GmbH mit 19.900 EUR
Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Dr. Jacues Rivière erhielt Honorare von Takeda, CSL Behring, Pharming Group und Grifols.

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zum Manifestationsalter angeborener Immundefekte (IEI) ist korrekt?

- IEI manifestieren sich ausschließlich im Kindesalter.
- Spätdiagnosen sind stets auf eine verzögerte Diagnosestellung bei pädiatrischem Beginn zurückzuführen.
- Ein relevanter Anteil der IEI manifestiert sich erst im Erwachsenenalter.
- CVID tritt typischerweise im ersten Lebensjahr auf und wird daher routinemäßig im Neugeborenen-Screening erfasst.
- Adulte Erstmanifestationen betreffen ausschließlich Erkrankungen der Immunregulation.

? Wie hoch ist der Anteil der IEI-Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bleibende Organschäden aufweisen?

- Etwa 10 %
- Etwa 20 %
- Etwa 35 %
- Bis zu 50 %
- >70 %

? Welche Aussage zur Gentherapie bei IEI trifft zu?

- Sie hat die Stammzelltransplantation vollständig ersetzt.
- Neuere Verfahren zeigen in Studien teils geringere Morbidität als die HSZT.
- Gen-Editing-Verfahren werden aktuell ausschließlich im Tiermodell getestet.
- Die Gentherapie ist ausschließlich für erwachsene Patienten mit CVID zugelassen.
- Kosten spielen bei der Gentherapie heute keine wesentliche Rolle mehr.

? Welche Aussage zu den klassischen „10 Warnzeichen“ trifft zu?

- Sie fokussieren primär auf infektiologische Manifestationen und bilden Dysregulations- und Autoimmunphänotypen nur unzureichend ab.
- Sie decken alle IEI-Phänotypen ab.
- Sie erfassen das heutige Spektrum der IEI vollständig, einschließlich Dysregulationsphänotypen.
- Sie sind speziell für Erwachsene entwickelt worden und ungeeignet für die Pädiatrie.
- Sie haben keine klinische Bedeutung mehr und wurden durch KI-gestützte Modelle vollständig ersetzt.

? Welche der folgenden Organschäden gehört zu den häufigsten bleibenden Schäden bei verspäteter IEI-Diagnose?

- Kardiomyopathie
- Niereninsuffizienz
- Bronchiektasen
- Polyneuropathie
- Leberzirrhose

? Was ermöglicht die molekulargenetische Diagnosestellung bei IEI?

- Die vollständige Heilung aller betroffenen Patienten durch Genkorrektur
- Eine defektunabhängige Standardtherapie für alle IEI-Entitäten
- Ausschließlich die Berechnung des Wiederholungsrisikos für Geschwister
- Risikoabschätzung, Therapieauswahl, Familienberatung und individualisierte Verlaufsprognose
- Verzicht auf supportive Therapiemaßnahmen bei milden Phänotypen

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Immunglobulinersatztherapie ist korrekt?

- SCIg führt zu höheren Spitzenspiegeln und stärkeren Schwankungen als IVIg.
- IVIg und SCIg sind pharmakokinetisch identisch und daher vollständig austauschbar.
- Bei Patienten mit Bronchiektasen wird ein IgG-Zielspiegel von 400 mg/dl empfohlen.
- Die Dosierung der Immunglobulinsubstitution richtet sich ausschließlich nach dem Körpergewicht.
- SCIg erzeugt gleichmäßigere IgG-Spiegel, kann häuslich verabreicht werden und reduziert systemische Nebenwirkungen.

? Welche der folgenden Therapieoptionen ist eine potenziell kurative Behandlung bei IEI?

- Immunglobulinersatztherapie
- Antimikrobielle Dauerprophylaxe
- „Targeted therapy“ mit Sirolimus
- Hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Subkutane Immunglobulingabe

? Welches der nachfolgenden ist ein zentrales Implementierungsproblem datenbasierter Alarm-systeme zur IEI-Früherkennung?

- Die zu hohen Kosten
- Die fehlende Verfügbarkeit elektronischer Gesundheitsakten in Europa
- Alert-Fatigue durch zu häufige automatisierte Warnmeldungen mit sinkender Akzeptanz bei Hausärzten
- Die Ablehnung solcher Systeme durch Patienten
- Die rechtliche Unzulässigkeit algorithmischer Risikomodelle in der EU

? Was ist ein differenzierender Herstellungsschritt, den nicht alle subkutanen Immunglobuline gemeinsam haben?

- Caprylat-Inkubation
- Inkubation bei niedrigem pH
- Filtrationsschritte
- Kalte Ethanol-fällung
- Solvent-Detergent-Verfahren