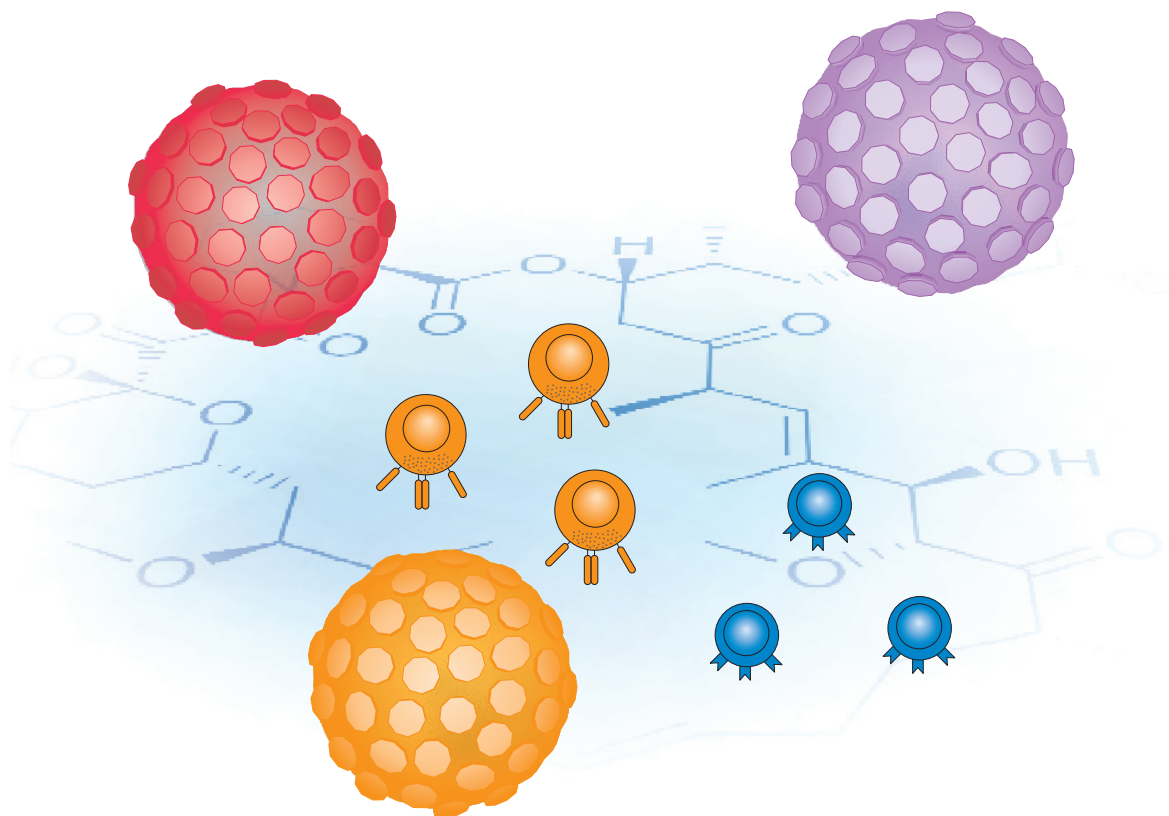


Sekundäre Immundefekte

Dr. Kirsten Wittke

unter Mitarbeit von
Dr. Stephan Fuhrmann
Priv.-Doz. Dr. Leif Gunnar Hanitsch
Dr. Claudia Kedor Peters
Prof. Dr. Il Kang Na
Dr. Ulrich Salzer
Priv.-Doz. Dr. Claudia Wehr

Sonderdruck aus Kapitel 2. Labordiagnostik



Wittke, Kirsten:

Sekundäre Immundefekte/Kirsten Wittke.–

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2026

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-2455-3

© 2026 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma CSL Behring GmbH für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnte.

Hinweis: In diesem Buch stehen die geschlechtsneutralen Begriffe für Personen wie “Patient(en)” und andere (außer bei eindeutiger Geschlechtsdifferenzierung) bei ihrer Verwendung stets gleichbedeutend für alle Patienten und andere (m/w/d)

Autoren

Dr. med. Stephan Fuhrmann
Praxis für Hämatologie und Onkologie Berlin Mitte

Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. med. Leif Gunnar Hanitsch
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 4.

Dr. med. Claudia Kedor Peters
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 3.

Prof. Dr. med. Il Kang Na
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie / CVK
Charité- Universitätsmedizin Berlin

Kap. 3., 4.

Dr. med. Ulrich Salzer
Rheumatologisches/ Immunologische Servicelabor
Klinik für Rheumatologie und Klin. Immunologie und Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)
Uniklinik Freiburg

Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Wehr
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Uniklinik Freiburg

Kap. 3., 5.

Dr. med. Kirsten Wittke
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 1., 3., 4., 5.

2. Labordiagnostik

Sekundäre Immundefizienzen (SID) sind krankhafte Zustände mit gesteigerter Anfälligkeit für Infektionen als Folge von immunsuppressiven Therapien, chronischen Erkrankungen, Infektionen oder anderen Umwelteinflüssen. Basierend auf der mutmaßlichen Ätiologie der SID und des Infektprofiles dient die immunologische Labordiagnostik insbesondere zur differential-diagnostischen Abgrenzung anderer Krankheitsbilder inklusive eines möglicherweise zugrundeliegenden primären Immundefekts, ferner zur besseren Einordnung und kontinuierlichen Überwachung (Immunmonitoring) von SID in Bezug auf Therapiemaßnahmen und Planung und zur Erfassung von immunologischer Rekonstitution nach immunsuppressiven und immunablativen Therapien. Sekundäre Immundefizienzen sind deutlich häufiger als primäre Immundefekte – etwa 30-mal so häufig [1, 2]. Daher stellen sie die wichtigste Differentialdiagnose bei erhöhter Infektanfälligkeit und Verdacht auf einen Immundefekt beim erwachsenen Patienten dar. Eine besondere Herausforderung für die Labordiagnostik im Rahmen von hämatologischen Neoplasien, autoimmun vermittelten Zytopenien und autoinflammatorischen Krankheitsbildern stellt die Tatsache dar, dass diese Erkrankungen weitaus häufiger bei diversen primären Immundefekten als in der Normalbevölkerung auftreten, und in manchen Fällen ohne offensichtliche Infektanfälligkeit oder vor deren Manifestation auftreten können. In einigen Fällen führt auch die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie der oben genannten Gruppen von Erkrankungen erst zur “Demaskierung” einer zu Grunde liegenden angeborenen Störung des Immunsystems (engl. *Inborn Errors of Immunity*, IEI) [3]. Klinische Warnzeichen der pathologischen Infektanfälligkeit und mit IEI assoziierten Komplikationen werden unter den Akronymen “ELVIS” und “GARFIELD” zusammengefasst (☞ Kap. 1).

2.1. Immunologische Labordiagnostik bei SID

Abhängig von der Art der Infektanfälligkeit und der klinischen Symptomatik, die zur labor-diagnostischen Abklärung eines möglichen SID führen, wird die diagnostische Testauswahl unterschiedlich und gegebenenfalls spezifischer sein, aber in der Regel empfiehlt sich eine stufenweise Herangehensweise. Die Anamnese und die klinischen Symptome liefern den entscheidenden Kontext, in dem die entsprechende Labordiagnostik ausgewählt und interpretiert werden sollte. Die nachfolgend aufgeführte Basisdiagnostik ist so gewählt, dass sie möglichst überall und patienten-nah zur Verfügung stehen kann. Vor geplanten immunsuppressiven Therapien oder operativen Eingriffen von Organen des Immunsystems (z.B. Splenektomie, Thymektomie) sollte immer angestrebt werden vor Therapiebeginn einen prätherapeutischen Immunstatus zu erheben, der sich nach der Therapieart und den zu überwachenden immunologischen Verlaufsparemtern zur Früherkennung eines möglichen SID richtet. Auch kann der prätherapeutische Immunstatus eine Risikoabschätzung für die spätere Entwicklung eines SID sein, so ist etwa ein niedrigerer IgG-Spiegel vor Beginn einer B-Zell-depletierenden Therapie ein Risikofaktor für eine spätere sekundäre Hypogammaglobulinämie und Infektanfälligkeit [4]. Im Gegensatz zu dieser immunologischen Basisdiagnostik sollten weiterführende immunologische Untersuchungen fallbezogen und unter Konsultation einer Fachabteilung für klinische Immunologie und Immundefizienz erfolgen, denn oft werden die weiterführenden immunologischen Spezialuntersuchungen nur an diesen spezialisierten Zentren und wenigen Laboren in Deutschland angeboten.

2.1.1. Basisuntersuchungen

Zur immunologischen Basisdiagnostik zählen unter anderem die Immunglobulinspiegel (IgG, IgA, IgM), ein Differentialblutbild, Impfantikörper (Diphtherie-, Tetanus-, Pneumokokken-IgG gesamt oder serotypspezifisch) (☞ Tab. 2.1).

Basisdiagnostik	Parameter
Immunglobuline (quantitativ)	• IgG • IgA • IgM • (IgE) • Immunfixationselektrophorese
Differentialblutbild	• Leukozyten • Lymphozyten • neutrophile Granulozyten • Monozyten • (Thrombozyten • Hb • Erythrozyten)
Spezifische Antikörperspiegel	• Tetanus • Diphtherie • Pneumokokken
Lymphozyten-subpopulationen	• CD3+-T-Zellen • CD4+-T-Helferzellen • CD8+-zytotoxische T-Zellen • CD19+-B-Zellen • CD16+/CD56+-NK-Zellen
Internistisches Basislabor	• Leberfunktion • Nierenfunktion • Gesamteiweiß • Albumin

Tab. 2.1: Basisdiagnostik zur Abklärung SID.

Die sekundäre Hypogammaglobulinämie (SHG) ist die häufigste Form der sekundären Immundefizienz und meist die Folge von medikamentösen Therapien. Bei der Beurteilung einer sekundären Hypogammaglobulinämie (IgG) sollte die Schwere (IgG: <700 mg/dl, IgG: 400-699 mg/dl, IgG: 200-399 mg/dl und IgG: 0-199 mg/dl) als auch die Dauer (3 bis 6 Monate, 6 bis 12 Monate, 12 bis 24 Monate, und länger als 24 Monate) erfasst und beurteilt werden [4]. Die Bestimmung von IgA und IgM ist bei der Erstdiagnose einer SHG und gegebenenfalls zur Beurteilung einer Rekonstitution, Therapiewechsel oder Therapiestopp sinnvoll. Isolierte oder kombinierte Verminderungen von IgA und IgM sind jedoch klinisch meist nicht

relevant und in den meisten Fällen nicht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden. Das Gesamt-IgE kann bei der Differentialdiagnose bestimmter, vorwiegend primärer, Immundefekte hilfreich sein, ist aber als Bestandteil der Basisdiagnostik nicht zwingend erforderlich. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten sollten altersspezifische Referenzwerte zur Beurteilung der Immunglobulinspiegel herangezogen werden. Die quantitative Immunglobulinbestimmung wird durch Eiweißelektrophorese plus Gesamteiweiß- und Albuminbestimmung, sowie bei Auffälligkeiten um eine Immunfixation ergänzt. Die Eiweiß- und Albuminbestimmung dienen unter anderem zum Ausschluss eines Eiweißverlustsyndroms, mittels der Immunfixation können monoklonale Gammopathien nachgewiesen werden. Das Differentialblutbild dient zum Nachweis von Leukopenien, insbesondere Neutropenie, und Lymphozytopenien. Zur weiteren Abklärung einer Lymphozytopenie ist eine Lymphozytenphänotypisierung sinnvoll, in der Absolutzellzahlen von CD4+, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen ermittelt werden. Eine CD4-T-Zell-Lymphozytopenie sollte immer weiter abgeklärt werden (u.a. Testung auf HIV) und ggf. Maßnahmen zur *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP)-Prophylaxe eingeleitet werden (§ Kap. 4.). CD4-Lymphozytopenie treten auch auf bei enteralem Eiweißverlust, Lymphangiektasien, dem Good-Syndrom und unter Therapie mit Steroiden (§ auch Tab. 3.1 und 3.2).

Die Immunglobulinspiegel (IgG) sollten bei geplanten B-Zell-gerichteten Therapien bereits vor Therapiebeginn untersucht werden, im Verlauf dann je nach Erkrankung alle 3 bis 12 Monate, nach Beendigung der Therapie dann nach 6 bis 12 Monaten um eine Rekonstitution zu erfassen (§ Tab. 2.2). Die Bestimmung von Gesamt CD19+-B-Zell-Zahlen vor Beginn und zur Verlaufskontrolle bei diversen B-Zell-depletierenden Therapieverfahren im Bereich von Autoimmunerkrankungen empfehlenswert, jedoch noch nicht allgemeiner Standard wie die Bestimmung des IgG-Spiegels (§ Tab. 2.2). Ein normaler IgG-Spiegel ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer erfolgten B-Zell-Repopulation, da die IgG-Produktion überwiegend aus langlebigen Plasmazellen stammt. Bei der Abklärung eines SID sollte beachtet werden, dass je nach behandelter Grunderkrankung die Repopulation der B-Zellen in der Peripherie nach Beendi-

Erkrankung	Initiales Screening	Verlaufskontrollen	Fachgesellschaft
Rheumatoide Arthritis	IgG-Spiegel vor der 1. Dosis RTX	IgG-Spiegel vor jedem weiteren RTX-Zyklus, engmaschige Kontrollen bei Hochrisikogruppen	RCEC (2011)
	Ig-Spiegel vor der 1. Dosis RTX	IgG-Spiegel 4 bis 6 Monate nach RTX-Gabe und vor jedem weiteren RTX-Zyklus	BSR, BHPR (2011)
Systemischer Lupus Erythematodes	bei Diagnose und vor Therapie mit einem Medikament mit hohem Risiko für sekundäre Hypogammaglobulinämie	3 bis 6 Monate nach Therapiebeginn, danach jährlich	BSR (2018)
ANCA-assoziierte Vaskulitis	vor jedem RTX-Zyklus	vor jedem RTX-Zyklus	BSR, BHPR (2014)
	vor jedem RTX-Zyklus	vor jedem RTX-Zyklus und bei Patienten mit rekurrierenden Infekten	EULAR, ERA, EUVAS (2018)
CLL	bei Diagnose	–	BCSH
	vor jeglicher Therapie	–	ESMO

Tab. 2.2: Zusammenfassung der Empfehlungen für Immunglobulinspiegel-Bestimmungen vor und nach Aufnahme einer B-Zell-depletierenden Therapie bei ausgewählten Erkrankungen [nach Otani, 2022]. AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; BCSH, British Committee for Standards in Haematology; BSR, British Society for Rheumatology; BHPR, British Health Professionals in Rheumatology; ERA, European Renal Association; ESMO, European Society for Medical Oncology; EULAR, European League Against Rheumatism; EUVAS, European Vasculitis Society; RCEC, Rituximab Consensus Expert Committee.

gung der B-Zell-depletierenden Therapie unterschiedlich lange dauern kann, in der Regel etwa 6 Monate bis 12 Monate, in Einzelfällen bleibt die Repopulation aber auch ganz aus.

2.1.2. Weiterführende Untersuchungen zur Abklärung der sekundären Hypogammaglobulinämie

Je nach den Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik und der jeweiligen klinischen Symptomatik sind im nächsten Schritt weiterführende Untersuchungen sinnvoll, von denen einige beispielhaft in den Tab. 2.3 und 2.4 aufgeführt sind. Die Auswahl orientiert sich wieder an der klinischen Symptomatik des Patienten und den Ergebnissen des Basis-Screenings. Insbesondere wenn eine weiterführende Diagnostik zur Abgrenzung eines IEI erwogen wird empfiehlt sich die Einbindung einer immunologischen Fachabteilung, auch weil die spezialisierte Diagnostik oft nur an diesen Zentren vorgehalten wird. Am häufigsten finden sich sekundäre Antikörpermangelzustände bzw. sekun-

däre Hypogammaglobulinämien (SHG), deswegen wird das immundiagnostische Vorgehen an dieser Indikation ausführlicher erläutert.

Weitere Diagnostik	Parameter
Immunglobuline (Subklassen)	• IgG1-4
B-Zell-Phänotypisierung	• Gesamt-B-Zell-Zahl (CD19+) • transitionale B-Zellen (IgM++CD38++) • IgM-Gedächtnis-B-Zellen (IgD+CD27+) • klassengewechselte Gedächtnis-B-Zellen (IgD-CD27+) • Plasmablasten (IgM-CD38++)
Diagnostische Impfung	• Tetanus-IgG • Pneumokokken-IgG • <i>Salmonella typhi</i>-IgG
Quantitative freie Leichtketten	• kappa-Leichtketten • lambda-Leichtketten

Tab. 2.3: Weiterführende Diagnostik zur Abklärung bei Verdacht auf sekundäre Hypogammaglobulinämie.

Die Bestimmung der Immunglobulinsubklassen ist nur sinnvoll bei Patienten mit normalem Gesamt-IgG und rezidivierenden respiratorischen Infekten durch bekapselte bakterielle Erreger. Selektive IgG1-Defekte führen meist auch zu einem erniedrigten Gesamt-IgG. Selektive IgG2- oder kombinierte IgG2/IgG4-Mangelzustände führen häufig zu Anfälligkeit für Infektionen durch bekapselte bakterielle Erreger und sind klinisch am relevantesten. Zur weiteren Abklärung kann in diesen Fällen eine diagnostische Impfung mit einem Pneumokokken-Impfstoff sinnvoll sein (☞ Abschnitt Diagnostische Impfungen). Die Untersuchung der quantitativen freien Leichtketten im Serum kann eine weitere nützliche Untersuchung in der Differentialdiagnose sekundärer Hypogammaglobulinämien sein. So sind sowohl die individuellen als auch die Summe der freien Leichtketten im Serum sensitiv und spezifisch für eine variable Immundefekterkrankung (engl. *Common Variable ImmunoDeficiency*, CVID) und können helfen, diese von anderen, auch sekundären, Formen der Hypogammaglobulinämie zu differenzieren [5, 6].

Bei Nachweis einer Hypogammaglobulinämie oder anderen Hinweisen auf einen Defekt der B-Lymphozyten ist die Untersuchung der B-Zell-

Subpopulationen mittels Durchflusszytometrie der nächste Schritt. Einige der wichtigen B-Zell-Populationen, die sich im peripheren Blut nachweisen lassen, sind in der Tab. 2.3 aufgeführt. Transitionale B-Zellen sind die früheste Entwicklungsstufe der peripheren B-Zellen und entsprechen B-Zellen, die nach der antigenunabhängigen frühen Entwicklungsphase ihre Nische im Knochenmark verlassen haben. Deshalb sind transitionale B-Zellen ein guter Marker für die Neuproduktionsrate von B-Zellen aus dem Knochenmark. Nach B-Zell-depletierender Therapie oder auch nach Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation finden sich oft erhöhte Zahlen von transitionalen B-Zellen als Repopulationsphänomen. Erniedrigte oder fehlende transitionale B-Zellen können auf eine frühe spezifische B-Zell-Entwicklungsstörung hinweisen, finden sich aber auch nach Glukokortikoid [7] und nach myelotoxischen Therapien oder bei Knochenmarkversagen (z.B. GATA2-Defizienz). Verminderungen oder Fehlen von Gedächtnis-B-Zellen und Plasmablasten sind häufiger bei primären Antikörpermangelerkrankungen zu finden, schließen aber eine SHG nicht aus [7, 8]. Eine isolierte Verminderung von nicht-klassengewechselten bzw. IgM-Gedächtnis-B-Zellen tritt bei Patienten nach Splenektomie auf.

2.1.3. Diagnostische Impfungen

Diagnostische Vakzinierungen sind unter laufender Immunglobulinsubstitution nicht sinnvoll, da die Immunglobulinpräparate hohe Titer der entsprechenden Impfantikörper enthalten. Ist ein Auslassversuch der Immunglobulinsubstitution geplant und klinisch vertretbar, sollten diagnostische Impfungen frühestens 3 Monate nach Beendigung der IGRT erfolgen. Optimaler Zeitpunkt zum Erfassen der Impfantwort ist in der Regel 4 bis 6 Wochen (Pneumokokken) bzw. 2-3 Wochen (Tetanus) nach der Impfung [9]. Tetanus-Toxoid-Impfstoffe sind gut geeignet, um die T-Zell-abhängige Antikörperantwort zu untersuchen. Die protektiven Antikörperspiegel für das Tetanus-Vakzin liegen bei 0,15 IU/ml [9], und nach der Impfung wird ein etwa 20-facher Anstieg des Titers erwartet [10]. Wenn spezifisch die T-Zell-unabhängige Antikörperbildung auf Polysaccharide untersucht werden soll, wurden bislang reine Polysaccharid Impfstoffe (z.B. Pneumovax 23) verwen-

det [9]. Ob diese Empfehlung auch zur Abklärung von möglichen spezifischen SHG übernommen werden kann ist unklar und daher ist eine Impfung mit einem Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokkenpolysaccharide vorzuziehen. Eine positive Impfreaktion und protektive serotypspezifische IgG-Antikörperspiegel liegen bei 1,3 µg/ml, oder bei mindestens einem vierfachen Anstieg des Titers im Vergleich zu Werten vor der Impfung [9]. Eine ausreichende globale Pneumokokken-Polysaccharid-Impfantwort wird bei Personen im Alter von 6 bis 65 Jahren angenommen, wenn mehr als 70 % der getesteten serotypspezifische IgG-Antikörperspiegel einen mindestens 2-fachen Titeranstieg im Vergleich zu den Werten vor Impfung zeigen [9]. Die defekte Pneumokokken-Polysaccharid-Antikörperantwort wird in 3 Schweregrade und einen so genannten Gedächtnis- oder "Memory"-Phänotyp eingeteilt. Eine Antwort auf nur 2 oder weniger Serotypen mit einem Titer von 1,3 µg/ml wird als schwerer Defekt klassifiziert, als ein moderater Defekt gilt weniger als 70 % der getesteten serotypspezifische IgG-Antikörperspiegel erreichen einen Wert von 1,3 µg/ml und ein milder Defekt wird angenommen, wenn gegen mehrere Pneumokokken-Polysaccharid-Serotypen keine protektiven Spiegel erreicht werden oder bei weniger als 70 % der getesteten serotypspezifische IgG-Antikörperspiegel ein mindestens 2-facher Titeranstieg erreicht wird. Der sogenannte Gedächtnis- oder "Memory"-Phänotyp liegt vor, wenn die erreichten protektiven Impftiter bereits nach 6 Monaten wieder unter den Spiegel von 1,3 µg/ml abgesunken sind [9]. Die serotypspezifische Bestimmung von IgG-Antikörpern ist aktuell nur an wenigen spezialisierten Zentren in Deutschland möglich, etwas weiter verbreitet sind Bestimmungen der Gesamt (23-valent)-IgG-Titer gegen Pneumokokkenpolysaccharide durch einen kommerziell erhältlichen ELISA [10]. Nach Impfung sollte ein 2- bis 4-facher Titeranstieg nachweisbar sein, allerdings können einzelne serotypspezifische Antikörperdefizienzen in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

2.1.4. Weiterführende Laboruntersuchungen zur Abklärung von sekundären Immundefekten

Im Gegensatz zu sekundären Hypogammaglobulinämien sind sekundäre T-Zell- oder kombinierte zelluläre Defekte bis auf die HIV-Infektion weniger häufig. Besteht bei negativem HIV-Nachweis eine Infektanfälligkeit für opportunistische Erreger (atypische Mykobakterien, *Pneumocystis jirovecii*, Pilzinfektionen) und deutliche Verminderung der T-Zellen mit oder ohne gleichzeitige Verminderung von B/NK-Zellen, kann eine erweiterte T-Zell-Phänotypisierung zusätzliche diagnostische Hinweise auch auf einen möglichen primären Immundefekt liefern (Tab. 2.4). Eine Verminderung der naiven T-Zellen (CD45RA+CD4+) wird unter anderem beim Good-Syndrom, bei COVID und bei Patienten nach Thymektomie beobachtet, bei den letzteren sind auch *Recent Thymic Emigrants* (RTE) (CD4+CD45RA+CD31+) vermindert [11]. Erhöhte doppelt negative T-Zellen (CD3+TCRA/b+CD4-CD8-) können bei Patienten mit benigner Lymphoproliferation (Splénomegalie und Lymphadenopathie) und autoimmunen Zytopenien in der Vorgeschichte auf ein autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) hinweisen. Bei normwertigen oder grenzwertig normalen T-Zell-Zahlen und dem klinischen Bild eines T-zellulären Immundefektes (opportunistische Infektionen, virale Infekte, etc.) kann die Untersuchung der T-Zell-Proliferation zur weiteren Abklärung beitragen.

Bei Verdacht auf eine Granulozytenfunktionsstörung, z.B. bei gehäuften Abszessen, ist neben dem Differentialblutbild und Blutausschlag die Messung des "oxidative burst" eine weiterführende Untersuchung. Der Oxidative-Burst-Test misst die Fähigkeit von Granulozyten, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zur Abwehr von Krankheitserregern zu produzieren, und dient damit der Überprüfung der zellulären Funktion bei Verdacht auf eine Granulozytenfunktionsstörung, wie z.B. bei septischer Granulomatose (CGD).

Weitere Diagnostik	Parameter
T-Zell-Subpopulationen	• CD45RA+CD4+-naive T-Zellen • CD45RO+CD4+-Memory-T-Zellen • CD4+CD45RA+CD31+ recent thymic emigrants • DNT (CD3+TCRa/b+ CD4-CD8-)
T-Zell-Funktion	• T-Zell-Proliferation
Granulozytenfunktion	• Oxidative burst

Tab. 2.4: Weiterführende Diagnostik zur Abklärung bei Verdacht auf sekundären Immundefekt.

Je nach klinischem Bild und Art der Infektanfälligkeit und weiteren assoziierten Symptomen sind weitere Untersuchungen heranzuziehen. Das diagnostische Vorgehen sollte sich an den Empfehlungen der Diagnostik für primäre Immundefekt orientieren [12].

So können zum einen die Identifikation und Quantifizierung seltener Zellpopulationen, wie etwa dendritische Zellen (GATA2-Defizienz) oder regulatorische T-Zellen Hinweise auf einen zu Grunde liegenden Defekt geben. Andererseits sind funktionelle Untersuchungen wie T-Zell- oder NK-Zell-Zytotoxizitätstest (Hämophagozytose-syndrome) wichtig, um seltene Differentialdiagnosen zu erfassen. Schließlich lassen sich auch defekte Proteine durch intrazelluläre Färbungen nachweisen und nach Stimulation auch funktionell testen (Phosphorylierung). Viele dieser Untersuchungen sind am Durchflusszytometer möglich und relativ schnell durchführbar [13]. Jedoch ist die diagnostische Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren bei der Abklärung von SID, insbesondere nach immunsuppressiven Therapien oder im Rahmen von lymphatischen Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen, vermutlich deutlich herabgesetzt. Deshalb ist der Einsatz genetischer Testverfahren zur differentialdiagnostischen Abgrenzung SID versus IEI sicherlich sinnvoller und effizienter.



Schlussfolgerungen und Ausblick

Sekundäre Immundefekte (SID) sind die häufigste Ursache einer pathologischen Infektanfälligkeit. Durch den zunehmenden Einsatz von neuartigen immunsuppressiven und immunmodulatorischen Therapien insbesondere im Bereich der hämatologischen Neoplasien und Autoimmunerkrankungen wird die Inzidenz von SID trotz gezielter Therapieansätze in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Die Basisdiagnostik umfasst die Bestimmung von Immunglobulinen und Differentialblutbild, weiterführende Diagnostik sollte sich am Krankheitsbild und Ergebnis der Basisdiagnostik orientieren. Die zukünftigen Herausforderungen für die immunologische Labordiagnostik von SID sind vielfältig. Die Diagnostik wird personalisierter werden, um die jeweilig passenden Therapien auszuwählen und die Risiken einzelner Patienten für einen SID vorherzusagen. Dabei werden neben immunologischen auch genetische Biomarker eine entscheidende Rolle spielen.

[...]

Literatur

1. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
2. Shields AM, Faustini SE, Young S, Terjesen S, McCarthy NI, Anderson RL et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with symptomatic secondary immunodeficiency following the treatment of haematological malignancies. *EJHaem.* 2023;4(2):339-49.
3. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: Hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:928062.
4. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1525-60.
5. Scarpa R, Pulvirenti F, Pecoraro A, Vultaggio A, Marasco C, Ria R et al. Serum free light chains in common variable immunodeficiency disorders: Role in differential diagnosis and association with clinical phenotype. *Front Immunol.* 2020;11:319.
6. Guerra-Galán T, Palacios-Ortega M, Jiménez-Huete A, Guevara-Hoyer K, Cárdenas MC, Villegas-Mendiola Á et al. An exploratory approach of clinically useful bio-

markers of covid by logistic regression. *J Clin Immunol.* 2024;44(6):143.

7. Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, Keller B, Unger S, Voll RE et al. Secondary antibody deficiency in glucocorticoid therapy clearly differs from primary antibody deficiency. *J Clin Immunol.* 2016;36(4):406-12.

8. Jablonka A, Etemadi H, Adriawan IR, Ernst D, Jacobs R, Buyny S et al. Peripheral blood lymphocyte phenotype differentiates secondary antibody deficiency in rheumatic disease from primary antibody deficiency. *J Clin Med.* 2020;9(4).

9. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 Suppl):S1-24.

10. Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, Büttner W, Borte M, Schubert S et al. Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, *Haemophilus influenzae* type b, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(2):202-7.

11. Bilgic-Eltan S, Amirov R, Babayeva R, Yorgun Altunbas M, Karakurt T, Can S et al. Long-term immunological changes after corrective cardiac surgery. *Scand J Immunol.* 2024;100(6):e13418.

12. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.e1-78.

13. Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow cytometry in the diagnosis and follow up of human primary immunodeficiencies. *EJIFCC.* 2019;30(4):407-22.