
	<p style="text-align: center;"><i>Verfahrensanweisung/SOP</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Diagnostik des Variablen Immundefektsyndroms (CVID)</b></p>	 <p><b>CCI PID Ambulanz Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie</b></p> <p>Version 1 gültig ab: 30.12.2023</p>
--	---	--

### **Einleitung:**

Das variable Immundefektsyndrom (Common variable Immunodeficiency, CVID) ist die häufigste relevante Immundefekterkrankung des Menschen. CVID umfasst als klinische immunologische Diagnose verschiedene in ca. 20% monogenetisch definierte Antikörpermangelerkrankungen, deren Diagnosekriterien zuletzt durch die Europäische Gesellschaft für Immundefekte (ESID) im Jahr 2019 (1) neu definiert wurden und dadurch von anderen Immundefekterkrankungen abgegrenzt werden (2, 3). In dieser Verfahrensanweisung sollen aufbauend auf diesen Diagnosekriterien die Diagnostik des CVID beschrieben werden.

### **Diagnosekriterien:**

Im Rahmen der Überarbeitung der Diagnosekriterien für den ESID Register wurde CVID folgendermaßen definiert (1):

At least one of the following:

- increased susceptibility to infection
- autoimmune manifestations
- granulomatous disease
- unexplained polyclonal lymphoproliferation
- affected family member with antibody deficiency

### **AND**

---

Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice; <2SD of the normal levels for their age);

AND at least one of the following:

- poor antibody response to vaccines (and/or absent isohaemagglutinins); i.e. absence of protective levels despite vaccination where defined
- low switched memory B cells (<70% of age-related normal value)

AND

secondary causes of hypogammaglobulinaemia have been excluded (see separate list)

AND

diagnosis is established after the 4th year of life (but symptoms may be present before)

AND

no evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 out of the following (y=year of life):

- CD4 numbers/microliter: 2-6y <300, 6-12y <250, >12y <200
- % naive CD4: 2-6y <25%, 6-16y <20%, >16y <10%
- T cell proliferation absent

### **Klinik:**

Im Folgenden sollen zunächst die Diagnose-relevanten klinischen Manifestationen bei CVID beschrieben werden. Eine ausführlichere Beschreibung der damit verbundenen Labor- und weitergehenden Diagnostik ist in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

Die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen umfasst bei CVID vorwiegend bakterielle und virale Infektionen der oberen und unteren Atemwege und des Gastrointestinaltraktes (4, 5). Typische Atemwegserreger sind unter anderem *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken, *Moraxella*, Rhinoviren (6, 7). Bei Infektionen des Gastrointestinaltraktes sind neben Salmonellen und *Campylobacter* v.a. Lamblien und Noroviren zu nennen. Insbesondere chronisch-rezidivierende Verläufe dieser Infektionen sind starke Hinweise auf eine potentielle humorale Immundefizienz. Bei V.a. Infektion sollten initial Erreger durch **mikrobiologische/virologische Diagnostik** gesichert werden und abhängig vom Erreger ein Resistenzprofil angefordert werden. Eine serologische Diagnostik kann aufgrund des Antikörpermangels falsch negativ ausfallen.

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

Harnwegsinfektionen, Abszesse, Pilzinfektionen sowie alle opportunistische Infektionen sind keine Indikatorinfektionen für die Diagnose CVID. Opportunistische Infektionen ohne andere Ursachen wie Immunsuppression sind sogar ein Ausschlusskriterium, da sie einen klaren Hinweis auf einen kombinierten Immundefekt darstellen.

Autoimmunmanifestationen bei CVID sind vielfältig und keine Autoimmunmanifestation beweist oder widerlegt diese Diagnose (8-10). Typische Autoimmunmanifestationen umfassen v.a. Autoimmunzytopenien (v.a. AITP und AIHA), die auch bereits vor jeder anderen Manifestation des Immundefektes auftreten können. Eine entsprechende **Untersuchung auf Autoantikörper** ist bei entsprechender Klinik sinnvoll zur Diagnosesicherung.

Granulomatöse Erkrankungen treten bei ca. 10% der Patienten auf. Diese können jedes Organ betreffen. Am häufigsten sind Lymphknoten, Lunge und Leber befallen (11). Die Diagnose verlangt eine **Biopsie** mit Nachweis von Granulomen und Ausschluss anderer Genese insbesondere einer Infektion durch Mykobakterien. Lediglich bei Lungenbefall im Sinne einer granulomatösen lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankung (granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD)) ist ggfs. auch der bildgebende Nachweis in Kombination mit einer bronchoalveolären Lavage einschließlich Immunzytologie ausreichend (12). Die GLILD kann ebenfalls als erste Manifestation vorliegen und bedarf der Differentialdiagnose zur Sarkoidose.

Eine unerklärte polyklonale Lymphoproliferation findet sich in Form einer Splenomegalie je nach Kohorte bei ca. 40% der Patienten und in 25% als generalisierte Lymphadenopathie (13, 14). Da Lymphome auch eine Erstmanifestation des CVID darstellen können, kann die Abgrenzung zur sekundären Hypogammaglobulinämie bei Lymphom schwierig werden.

Familiäre Verlaufsformen liegen bei CVID in ca. 20% der Fälle vor und sprechen für eine starke genetisch determinierte Pathogenese der Erkrankung, die entsprechend abgeklärt werden sollte (s.u. (2)).

Nicht in die Diagnosekriterien eingegangen sind folgende klinische Manifestationen des CVID:

- eine der Zöliakie ähnliche Darmerkrankung, die bei ca. 15% der Patienten auftritt und mit z.T. schwerer Diarrhoe und Malabsorption verbunden sein kann.

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

- Meist erst im späteren Verlauf tritt bei ca 8% eine Leberbeteiligung im Sinne einer Nodulär regenerativen Hyperplasie mit Zeichen der portalen Hypertonie aufgrund einer erhöhten Lebersteifigkeit auf.
- Weitere Manifestationen umfassen v.a. Bronchiektasen, die als Folge rez. Atemwegsinfektionen gesehen werden, eine meist als Oligoarthritis verlaufende Gelenkerkrankung, eine atrophe Gastritis mit erhöhtem Entartungsrisiko und inflammatorische ZNS Beteiligungen.

Patienten mit CVID werden klinisch in zwei Gruppen eingeteilt, die entscheidend für die weitere Prognose und das Management sind: Patienten die als Manifestation ihres Immundefektes nur Infektionen haben („infection only“) und Patienten die Zeichen der Immundysregulation i.S. von Lymphoproliferation, Autoimmunität und nicht infektiöser Organinflammation aufweisen („complex“).

Um das Vorhandensein der verschiedenen Organmanifestationen bewerten zu können, sollten alle erwachsenen Patienten bei Erstdiagnose folgende Diagnostik erhalten:

- einen **Ultraschall Abdomen** zum Nachweis/Ausschluss Splenomegalie, abdomineller (und ggfs generalisierter) Lymphadenopathie und zur Erhebung des Leberstatus
- eine **Lungenfunktion** durch Ganzkörperplethysmographie inkl. CO Diffusion und kapilläre BGA
- ein natives **CT Thorax** zum Ausschluss einer interstitiellen Lungenbeteiligung, von Bronchiektasen sowie zur Erfassung einer mediastinalen/hilären/axillären Lymphadenopathie
- ggfs. weitere Untersuchungen abh. von Klinik und erhobenen Befunden. Hierunter fallen z.B. BAL(15), Elastographie der Leber (16), Gastro-Koloskopie (17), Biopsien betroffener Organe, KMP bei Zytopenien, weitere bildgebende Verfahren

Grundsätzlich sollten weitere Untersuchungen niederschwellig indiziert werden, um frühzeitig die erwähnten sekundären Manifestationen eines CVID zu diagnostizieren und in die Behandlungsplanung mit einzuschließen.

**Zusammenfassung:** Klinisch können sich CVID Patienten sowohl über ein charakteristisches Infektionsprofil als auch nicht infektiöse Manifestationen präsentieren. Ein Teil der klinischen Manifestationen stellt Diagnosekriterien dar. Klinisch werden CVID Patienten nach den Verlaufsformen „infection only“ und „complex“ unterteilt.

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

## Labordiagnostik:

### *Im Rahmen der Erstdiagnose COVID:*

#### *Immunologische Basisdiagnostik*

- Serum Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE):

IgG und IgA zwingend unter den altersentsprechenden Normbereich erniedrigt, IgA oft fehlend, IgM kann erniedrigt, normwertig oder erhöht sein, IgE meist fehlend

(CAVE altersentsprechende Normwerte!)

- Blutbild mit Differenzierung (inkl. Absolutzahlen der Lymphozyten und Granulozyten)

Blutbild dient der Erkennung potentieller (sek.) Zytopenien (iR der Grunderkrankung oder Differentialdiagnosen),

- Lymphozytenphänotypisierung: Sie dient v.a. der Abgrenzung anderer Immundefekte (kombinierte Immundefekte bei Erniedrigung der (CD4) T Zellen und Agammaglobulinämie bei kompletten Fehlen der B Zellen)

- Klinische Chemie zur Erfassung möglicher Entzündungsreaktion, Organbeteiligung, Zellzerfall (ggfs zu erweitern ja nach klinischem Befund s.u.)

CRP, Kreatinin, Urinstatus, GPT, gGT, LDH, CK

#### *Erweiterte immunologische Diagnostik (meist im spezialisierten Zentrum):*

- IgG Subklassen: sinnvoll bei IgG >4g/l, nicht hilfreich bei IgG <1g/l

- spezifische Antikörperantwort:

Es wird die Untersuchung einer T Zellabhängige und einer T Zellunabhängigen Impfantwort empfohlen.

Vorgehen:

Überprüfung des Impfpasses bzgl. entsprechender Impfung.

Voraussetzung für diese Untersuchungen ist, dass der Patient in den letzten 3 Monaten keine Immunglobuline erhalten hat.

Typischerweise umfassen diese Untersuchungen Antikörper gegen Tetanus Toxoid (der positive Nachweis schließt die Diagnose eines COVID nicht aus, das Fehlen ist ein starker Hinweis auf humorale Immundefizienz); für andere spez. Antikörper wie Masern, Röteln etc. liegen nur eingeschränkte Daten vor (18).

Entscheidend für den Nachweis einer eingeschränkten Impfantwort ist die Untersuchung auf eine Polysaccharidantwort 4 Wochen nach Impfung z.B. mit

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

Pneumovax. Diese kann mit einem Globalassay oder Serotypspezifischen Assay zur Diagnose CVID durchgeführt werden. Potentiell eingeschränkt wird der Test, falls der Patient im Vorfeld mit einem konjugierten Impfstoff geimpft wurde und noch persistierende Antikörper bereits vor Impfung nachweisbar hat. Impfungen mit Neoantigenen stehen für die meisten Patienten bisher nicht routinemäßig zur Verfügung (abgesehen von der kurzen initialen Periode der SARS CoV2 Pandemie).

- B Zelldifferenzierung:

Deswegen wurde als weiteres Kriterium für die Diagnosestellung bei V.a. CVID bei Patienten, deren Impfantwort aus verschiedenen Gründen nicht untersucht werden kann die Reduktion des Anteils an klassengewechselten B Zellen im peripheren Blut aufgenommen. Dies ist bei über 70% der Patienten nachweisbar (19). Dagegen weist die prozentuale Erniedrigung von transitionalen und naiven B Zellen auf eine andere Genese wie z.B. eine steroidinduzierte Hypogammaglobulinämie hin. Zusätzlich wird der Nachweis der relativen Expansion von CD21<sup>low</sup> B Zellen für eine Klassifizierung des CVID basierend auf der B Zelldifferenzierung genutzt. Hier wurde ein erhöhtes Risiko für einen komplexen Verlauf (s.o.) der Erkrankung bei Patienten mit stark erniedrigten klassengewechselten und einer Erhöhung der CD21<sup>low</sup> B Zellen nachgewiesen (19).

- T Zelldifferenzierung:

Diese dient dem Ausschluss eines kombinierten Immundefektes. Bei Nachweis einer Reduktion der CD4 T Zellen unter 200/µl UND eines Anteils der naiven CD4 T Zellen unter 10% muss bei erwachsenen Patienten ohne immunsuppressive Therapie oder andere Ursache die Diagnose eines kombinierten Immundefektes gestellt werden. Abgesehen von diesen beiden Parametern haben keine weiteren T Zellparameter einen festen Stellenwert in der Diagnostik von CVID Patienten gefunden. Während ein Abfall der CD4 T Zellen unter 200/µl bei CVID ungewöhnlich ist haben doch über 10% der Patienten einen erniedrigten Anteil an naiven CD4 T Zellen unter 10%. Bei diesen Patienten handelt es sich meist um CVID mit einem komplexen Verlauf. Entsprechend der Diagnosekriterien muss bei Patienten mit Erniedrigung der CD4 T Zellen unter 200/µl oder der naiven CD4 T Zellen unter 10% eine T Zellproliferation auf z.B. PHA oder anti CD3/CD28 durchgeführt werden. Im Falle einer fehlenden Proliferation besteht ein weiteres

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

Kriterium für einen kombinierten Immundefekt, so dass die Diagnose eines CVID nicht gestellt werden kann.

- Ausschluss sekundäre Hypogammaglobulinämie (s. auch Tabelle im Anhang):

Ausschluss Eiweißverlust: Urinstix, Albumin im Serum

Ausschluss andere Immundefekte: z.T. Spezialdiagnostik, ansonsten Genetik s.u.

Ausschluss Medikamenteninduziert: v.a. immunsuppressive Therapien inkl. Steroide, B Zell Depletion, MMF; Antiepileptika

Ausschluss Lymphom; Myelom: Immunfixation Serum und Urin, Bildgebung, ggfs KMP und Lymphknotenbiopsie

- Die Alterseinschränkung bzgl. der Diagnosestellung bei CVID ist aufgrund der bisher nicht ausreichend geklärten initialen Abgrenzung zur transitorischen Hypogammaglobulinämie des Kleinkindes. Um unnötige Sorgen bei den Eltern zu vermeiden wurde die Altersgrenze auf 4 Jahre gelegt, da sich die transitorische Hypogammaglobulinämie in diesem Altern meist auswächst.

*Zusammenfassung:* Entscheidende Bausteine in der Erstdiagnose eines CVID sind die Untersuchung der spezifischen Antikörperantwort auf T Zellabhängige und-unabhängige Antigene, die Differenzierung der B- und T-Zellen zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen und zur Klassifikation des CVID sowie der Ausschluss anderer Ursachen einer Hypogammaglobulinämie.

### *Genetik*

Ca. 20% der CVID Patienten haben eine monogenetische Ursache ihrer Erkrankung. Insofern ist die Genetik zur individuellen Beratung und Familienplanung ein wichtiger Baustein. Bzgl. der Indikation zur Einleitung einer Basistherapie mit Immunglobulinen spielt sie keine Rolle. Deswegen sehen wir eine Indikation zur genetischen Untersuchung v.a. bei allen Patienten mit positiver Familienanamnese und bei Patienten mit komplexer Verlaufsform, welche oft eine zusätzliche meist immunsuppressive Therapie oder sogar Beratung bzgl. einer Stammzelltransplantation verlangt. Hier spielt der Nachweis bestimmter CVID verursachender Mutationen eine entscheidende Rolle, da so eine spezifischere Prognose gestellt werden kann und für manche der bekannten genetischen Ursachen des CVID gezielte Therapieoptionen der Immundysregulation zur Verfügung stehen (2).

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

Die genetische Diagnostik sollte als Next generation sequencing (NGS) basierte Panel Diagnostik oder als Exom Diagnostik erfolgen. Eine zusätzliche humangenetische Beratung ist in diesen Fällen bereits im Vorfeld indiziert.

*Zusammenfassung:* NGS Genetik ist bei CVID Patienten mit komplexem Verlauf oder familiärer Prädisposition indiziert.

***Im Rahmen der Verlaufsdiagnostik:***

Die Verlaufsdiagnostik hat zwei wesentliche Indikationen. Einerseits dient sie der Überwachung der Manifestationen bzw. des Verlaufes sekundärer Manifestationen und andererseits der Therapie des CVID.

Therapieüberwachung:

Nach Einleitung einer Immunglobulinersatztherapie (IgGRT) müssen die Patienten regelmäßig auf Nebenwirkungen und Wirkung der IgGRT kontrolliert werden. Dazu dient zum einen ein **Tagebuch** der Patienten bzgl. Verträglichkeit der IgGRT und dem Auftreten von Infektionen. Außerdem sollte nach Erreichen eines stabilen IgG Wertes innerhalb des Normbereiches oder des Zielbereiches der einen weitgehend infektionsfreien Verlauf ermöglicht, dieser **IgG Wert alle 3 – 6 Monate** kontrolliert werden. Typischerweise werden Talspiegel über 7g/l bei erwachsenen Patienten angestrebt. Bei Nachweis von Bronchiektasen oder persistierenden Infektionen der Atemwege können Talspiegel bis zu 12g/l notwendig sein.

Serologische Untersuchungen sind unter IgGRT zur Diagnose einer aktuellen Infektion nicht sinnvoll.

Bei Patienten mit schwerer Herz- oder Niereninsuffizienz sind unter IgGRT weitere organspezifische Kontrollen notwendig.

Überwachung bzgl. weiterer sek. Manifestationen:

Lunge:

Jährliche Lungenfunktion inkl. CO Diffusion (insbes. bei bekannter Lungenbeteiligung) ggfs standardisierter 6-min Gehstest

CT Thorax nativ alle 2-3 Jahre bei bekannter GLILD, alle 3-5 Jahre bei bekannter Bronchiektasie, alle 5-10 Jahre bei anderen Patienten; jederzeit bei V.a. Lymphom

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!



---

Serum: Potentiell sIL2R

Gastrointestinaltrakt:

- Erregersuche bei Diarrhoe (Pathogene Bakterien, Lamblien, Enteroviren)
  - Ausschluss Malabsorption bei schwerer Diarrhoe
  - Ausschluss Vit B12 Mangel bei atropher Gastritis
  - Stuhluntersuchung auf Calprotectin (starke Erhöhung meist Ausdruck Infektion, DD Crohn like disease)
  - Endoskopie: bereits bei geringem V.a. gastrointestinale Beteiligung indiziert.
    - Gastroskopie mit Abklärung Magen und Duodenum inkl. Biopsien selbst bei unauffälliger Makroskopie Abklärung auf atrophe Gastritis, Helicobacter, Duodenitis bis Zottenatrophie
    - Koloskopie v.a. Ausschluss Crohn like disease, lymphozytäre Kolitis
- Wiederholung jährlich bei atropher Gastritis und schwerer Zöliakie ähnlichen Beteiligung
- Ausschluss Nahrungsmittelintoleranz (Lactose, Fructose, Gluten), ggfs Untersuchung auf HLA DQ2/8, Antikörper Diagnostik für Zöliakie meist bei IgA Defekt nicht zielführend
  - Ausschluss bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung

Leber:

- Ultraschall der Leber ggfs NMR und Ausschluss Aszites
- Bei Erhöhung der Transaminasen: Ausschluss virale Hepatitis durch Antigen oder PCR Nachweis (HBV, HCV, HEV, EBV, CMV)
- Biopsie bei unklarer Genese zum Nachweis granulomatöser oder anderer Genese
- Bei führender Erhöhung der AP/gGT DD V.a. NRH (s.o.)
  - Elastographie der Leber
  - Gastroskopie zum Ausschluss Ösophagusvarizen
- Engmaschige Verlaufskontrolle da prognostisch relevante Manifestation

Lymphoproliferation:

- Bildgebung, PET CT nicht sicher diagnoseweisend bzgl. Malignität, aber ggfs hilfreich zur Festlegung des Ortes der Biopsie
- Serum sIL2R, b2MG, Immunfixation

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

- 
- Biopsie wenn indiziert, histopathologische Befundung durch in diesem Bereich erfahrenen Pathologen aufgrund der oft schwer abzugrenzenden benignen Lymphoproliferation iR der Grunderkrankung von sek. Lymphomen.

Zytopenie:

- Bei V.a. AIHA entsprechende Diagnostik auf Hämolyse
- Antikörperdiagnostik (Coombs, bei ITP und Neutropenie ggfs Spezialdiagnostik)
- KMP abh. von Differentialdiagnostik
- Ggfs Ausschluss Parvovirus, CMV, EBV mit Hilfe von PCR
- Ggfs Ausschluss Lymphom

Ggfs weitere abh. von sek. Manifestation.

*Zusammenfassung:* Der Verlaufsdagnostik kommt bei CVID ein hoher Stellenwert zu. Einerseits muss sie die Effektivität und Verträglichkeit der IgGRT überwachen. Andererseits dient sie der frühen Erkennung behandlungsrelevanter Veränderungen von sek. Manifestationen der Grunderkrankung. Häufige Manifestationen (Lunge, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lymphoproliferation) müssen bei Patienten mit komplexem Verlauf regelmäßig überwacht werden, andere wie ZNS, Haut oder Gelenke je nach klinischem Beschwerdebild. Diese Überwachung muss nicht nur im Hinblick auf Feststellung und ggfs Therapie der einzelnen Komplikation, sondern auch mit der Frage nach der Indikation einer Stammzelltransplantation als Ultima ratio unter Beachtung der Entwicklung von möglichen Ausschlusskriterien für diese Therapiemaßnahme erfolgen.

**Name** des SOP Diagnostik CVID

**Dokumentes:**

**Autor/en:** Klaus Warnatz

**Stichwörter:** CVID Diagnostik

**Fachlich geprüft:** Sigune Goldacker

**Formal geprüft:**

**Freigegeben von:** Klaus Warnatz

**am:** 28.12.2023

---

© Bei den SOPs handelt es sich um urheberrechtlich geschützte Werke, die ausschließlich für den internen Gebrauch im Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinik Freiburg, vorgesehen sind. Jede anderweitige vollständige, teilweise oder auszugsweise Verwendung (insb. Kopieren, Verwertung, Weitergabe oder Mitteilung der Inhalte an Dritte) ist – soweit nicht ausdrücklich gestattet – nicht zulässig. Zuwiderhandlungen werden angezeigt und verpflichten zum Schadensersatz.

Dieser Ausdruck ist eine **unkontrollierte Kopie**. Jeder Mitarbeiter ist selbst dafür verantwortlich, dass seine Kopie mit der aktuellen Version übereinstimmt!

---

## Referenzen:

1. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1763-70.
2. Peng XP, Caballero-Oteyza A, Grimbacher B. Common Variable Immunodeficiency: More Pathways than Roads to Rome. *Annual review of pathology.* 2023;18:283-310.
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025. Epub Nov 7.
4. Zainaldain H, Rizvi FS, Rafiemanesh H, Alizadeh M, Jamee M, Mohammadi S, et al. Infectious Complications Reporting in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oman Med J.* 2020;35(4):e157.
5. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1547-54.
6. Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S, Haque T, Seneviratne SL, Burns SO, et al. Respiratory Infections and Antibiotic Usage in Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017.
7. Ponsford MJ, Price C, Farewell D, Greene G, Moore C, Perry M, et al. Increased Respiratory Viral Detection and Symptom Burden Among Patients with Primary Antibody Deficiency: Results from the BIPAD Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):735-44. e6.
8. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2019.
9. Jorgensen SF, Fevang B, Aukrust P. Autoimmunity and Inflammation in CVID: a Possible Crosstalk between Immune Activation, Gut Microbiota, and Epigenetic Modifications. *J Clin Immunol.* 2019;39(1):30-6.
10. van de Ven AA, Warnatz K. The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(6):514-24. doi: 10.1097/ACI.0000000000000218.
11. Boursicot JN, Gerard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):84-95.
12. Bantalib HM, van de Ven A, Jacob J, Davidsen JR, Fevang B, Hanitsch LG, et al. Diagnostic testing for interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: a systematic review. *Frontiers in immunology.* 2023;14:1190235.
13. Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Current allergy and asthma reports.* 2016;16(3):19.
14. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-26.
15. Friedmann D, Unger S, Keller B, Rakhmanov M, Goldacker S, Zissel G, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Reflects a T(H)1-CD21(low) B-Cell Interaction in CVID-Related Interstitial Lung Disease. *Frontiers in immunology.* 2020;11:616832.
16. Globig AM, Strohmeier V, Surabattula R, Leeming DJ, Karsdal MA, Heeg M, et al. Evaluation of Laboratory and Sonographic Parameters for Detection of Portal Hypertension in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022;42(8):1626-37.
17. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(4):648-55.
18. Wolf HM, Thon V, Litzman J, Eibl MM. Detection of impaired IgG antibody formation facilitates the decision on early immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic patients. *Frontiers in immunology.* 2015;6:32.
19. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111(1):77-85.