

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG</p>	<p><i>Verfahrensanweisung/SOP</i></p> <p>Warzen–Hypogammaglobulinämie–Immundefizienz–Myelokathexis–Syndrom (WHIM)</p>	 <p>CCI Centrum für Chronische Immundefizienz</p> <p>CCI PID Ambulanz Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie</p> <p>Version 1 gültig ab: 30.12.2023</p>
--	--	---

Einleitung:

WHIM-Syndrom steht für Warzen–Hypogammaglobulinämie–Immundefizienz–Myelokathexis–Syndrom und ist ein seltener kombinierter multisystemischer Immundefekt.¹ Ursächlich ist eine Gain-of-Function (GOF) Mutation im C-Terminus des C-X-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-4-Gens (CXCR4).² Klinische Hauptmanifestationen des **WHIM**-Syndroms sind: HPV-assoziierte Läsionen (insbesondere **Warzen**), Hypogammaglobulinämie mit variablem Anteil einer Antikörperbildungsstörung, eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und **Myelokathexis** mit Leukopenie. Jedoch ist die Expressivität und Penetranz bei WHIM hoch variabel und Patienten müssen nicht alle dieser Manifestationen aufweisen bzw. können weitere Manifestationen präsentieren.³

Genetik & Pathogenese:

Das WHIM Syndrom wird im überwiegenden Anteil der Fälle durch autosomal-dominanten Mutationen im C-Terminus des C-X-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-4-Gens (CXCR4) verursacht.² CXCR4 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, welcher eine wichtige Rolle bei der Migration von Leukozyten zwischen Knochenmark, Blut und sekundären lymphatischen Organen spielt.⁴ CXCR4-Gain-of-Function(GOF)-Mutationen führen zu einem verkürzten oder nicht-funktionalen Rezeptorprotein, dem die Fähigkeit der Internalisierung nach Aktivierung und negativen Selbstregulation fehlt.⁵ Konsequenz ist eine Rezeptor Dauerstimulation und Unfähigkeit von Leukozyten einer adäquaten Mobilisierung und zielgerichteten Wanderung aus den Knochenmark in die Peripherie.⁴

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. Zu widerhandlungen 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!

Hierdurch kommt es im Knochenmark zu einer „Überreifung“ der Leukozyten, insbesondere der neutrophilen Granulozyten und zum pathognomonisch Bild der „Myelokathexis“ (gr. Knochenmarkretention).⁶ Bisher sind 28 Varianten im C-Terminus von CXCR4 in Assoziation mit WHIM Syndrom beschrieben worden. (**Tabelle 1**) In einzelnen Fällen wurden auch pathogene Varianten in CXCR2 bei Patienten mit WHIM-ähnlichen Phänotyp beschrieben.^{7,8}

Tabelle 1: Bekannte Varianten in CXCR4 in WHIM

p.Thr318Pro fs*3	Dotta et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2019
p.Ser319Cys fs*24	Moens et al., J Allergy Clin Immunol. 2016
p.Val320Glufs*23	Gomez et al., Clinical Immunology Society Meeting. 2019
p.Gly323Val fs*20	Shin et al., Annals of laboratory medicine. 2017
p.Ser324Val fs*20	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Leu329Gln fs*13	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Arg334*	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Gly336*	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Ser338*	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Ser339Cys fs*4	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Ser339Phe fs*6	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Ser341Pro fs*25	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Glu343*	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p.Glu343Lys	Heusinkveld et al., J Clin Immunol. 2019
p. S324Pfs*41	Dale et al., Blood. 2020
p.Leu326Profs*18	Deordieva et al., doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75 2020
p.Thr342fs *23	Unpublished, ClinVar
p.Val340Leufs*27	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Thr318Asnfs*26	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Ser319Leufs*2	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Arg322Glnfs*22	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Leu326Glnfs*17	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Ser324Profs*42	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Ser324Phefs*21	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Lys327Argfs*17	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Ser346*	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022

© 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. Zu widerhandlungen 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!

p.Ser339Leufs*27	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022
p.Ser346Profs*12	Geier et. al., J Clin Immunol. In Revision. 2022

Klinik:

Durch die pleiotrope Funktion von CXCR4 kommt es in WHIM zu einer hoch variablen Expressivität und inkompletten Penetranz. Selbst bei Mitgliedern derselben Familie mit identischer pathogener CXCR4-Variante ist die klinische Präsentation hochvariabel und stellt eine erhebliche diagnostische Herausforderung dar.⁹ Nur 23-41% aller WHIM Patienten präsentieren alle klinischen Aspekte des WHIM Akronym.^{3,9} Besonders pädiatrischen WHIM Patienten sind hochvariabel und präsentieren sind initial nur mit Teilausprägungen wie Neutropenie oder wiederkehrenden Infekten. (**Abbildung 1**)

- **Myelokathexis** (99-100%): Bezeichnet die Retention von überreifen neutrophilen Granulozyten im Knochenmark und ist pathognomonisch für WHIM¹⁰, allerdings oft auch verkannt wenn nicht gezielt gesucht. In seltenen Fällen ist Myelokathexis auch in Patienten mit G6PC3 Defizienz beschrieben.¹¹
- **Leukopenie** (90-95%): Durch die Retention von reifen neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten im Knochenmark kommt es zur peripheren nichtzyklischen Leukopenie. Die Ausprägung der Leukopenie ist variable, jedoch sind in der Regel Werte von $\text{WBC} < 2000/\mu\text{l}$, $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ und $\text{ALC} < 650/\mu\text{l}$ häufig. Während Infektionen kann sich jedoch besonders die Anzahl von Neutrophilen normalisieren, daher sollen bei Verdacht auf WHIM Syndrom die Neutrophilen Zahl mehrfach bestimmt werden.¹⁰
- **Infektionen** (90-95%): Wiederkehrende zum Teil schwere Infektionen der oberen und unteren Atemwege, chronische Otitiden, Haut- und Mundhöhleninfektionen sind bei WHIM Patienten häufig. Spätkomplikationen durch häufige und schlecht-kontrollierte Infektionen sind in 20% der WHIM Patienten beschrieben, dazu zählt Hörverlust, Bronchiektasen oder HPV-assoziierte Karzinome.⁹
- **Hypogammaglobulinämie** (70%): Anteil und Ausmaß der Antikörperbildungsstörung sind variabel, jedoch sind in der Regel keine schweren Hypogammaglobulinämien beschrieben.¹³ Daten über Impfantwort bei WHIM sind nicht eindeutig.^{13,14}

© 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. Zu widerhandlungen 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!

-
- **HPV-assozierte Warzen** (40-70%)⁸: Warzen an Händen und Füßen treten häufig in der späten Kindheit, frühen Jugend auf. Genitale Warzen sind häufig in adulten WHIM Patienten. HPV-assozierte Läsionen können im Verlauf zu Zervix-Dysplasie, Zervix-Karzinom, Vulva-Karzinom oder Oropharynxkarzinom führen.
 - **Autoimmunität** (20%)⁹: Die häufigsten autoimmunen Manifestationen sind Zytopenien mit Immunthrombozytopenie gefolgt von hämolytischen Anämie. Autoimmune Endokrinopathie wie Diabetes Typ1 und Hauterkrankungen wie Vitiligo und Psoriasis sind ebenfalls in WHIM beschrieben.⁹
 - **Kongenitale Malformationen und Vitien** (20%)⁹: Beschrieben sind Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten, sowie Vitien wie persistierender Ductus arteriosus, Fallot-Tetralogie, Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrome und weitere.¹⁵
 - **Malignome** (17-33%)¹²: In einer französischen Kohorten-Studie entwickelten 33% aller WHIM Patienten im Laufe des Lebens ein Malignom insbesondere HPV-assozierte Karzinome und Lymphome mit jeweils 40%.¹⁶

Diagnostik:

Abbildung 1 zeigt die aktuell gültigen Diagnosekriterien für WHIM Syndrom der European Society for Immunodeficiencies Clinical Working Party. Patienten mit chronischer und nicht-zyklischer Neutropenie in Kombination mit chronisch-rezidivierenden Warzen, Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie oder positiver Familienanamnese sollten auf WHIM Syndrom getestet werden. Die Knochenmarksbiopsie zur Untersuchung auf Myelokathexis ist nach wie vor ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik des WHIM Syndroms. Morphologisch zeigen sich in der Knochenmarksbiopsie distinkte Veränderungen wie: (-) ein erhöhtes Verhältnis zwischen myeloischen und erythroischen Zellen, (-) hypersegmentierte pyknotisch Nuklei mit langen-verbindenden Filamenten der einzelnen Kernsegmente, (-) Vakuolen und (-) sackartige Ausbuchtungen an der Zelloberfläche (membrane blebbing).⁴ In den letzten Jahren hat sich jedoch die genetische Diagnostik auf Veränderungen im C-terminalen Teil des CXCR4 Genes als Goldstandard etabliert. Bisher sind 28 Varianten im C-Terminus von CXCR4 in Patienten mit WHIM Syndrom beschrieben worden. (**Tabelle 1**) Bei Varianten unklarer Signifikanz kann in speziellen Referenzzentren die CXCR4 Rezeptorinternalisierung bestimmt werden.

Zusammenfassung: Anamnese: auf Warzen, Infektionen,

© 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. Zu widerhandlungen 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!

Labor: Differentialblutbild wdh. (Neutropenie!), Ig quantitativ, Knochenmarkspunktion mit Frage Myelokathexis, Genetik (ggfs weitere Spezialdiagnostik)

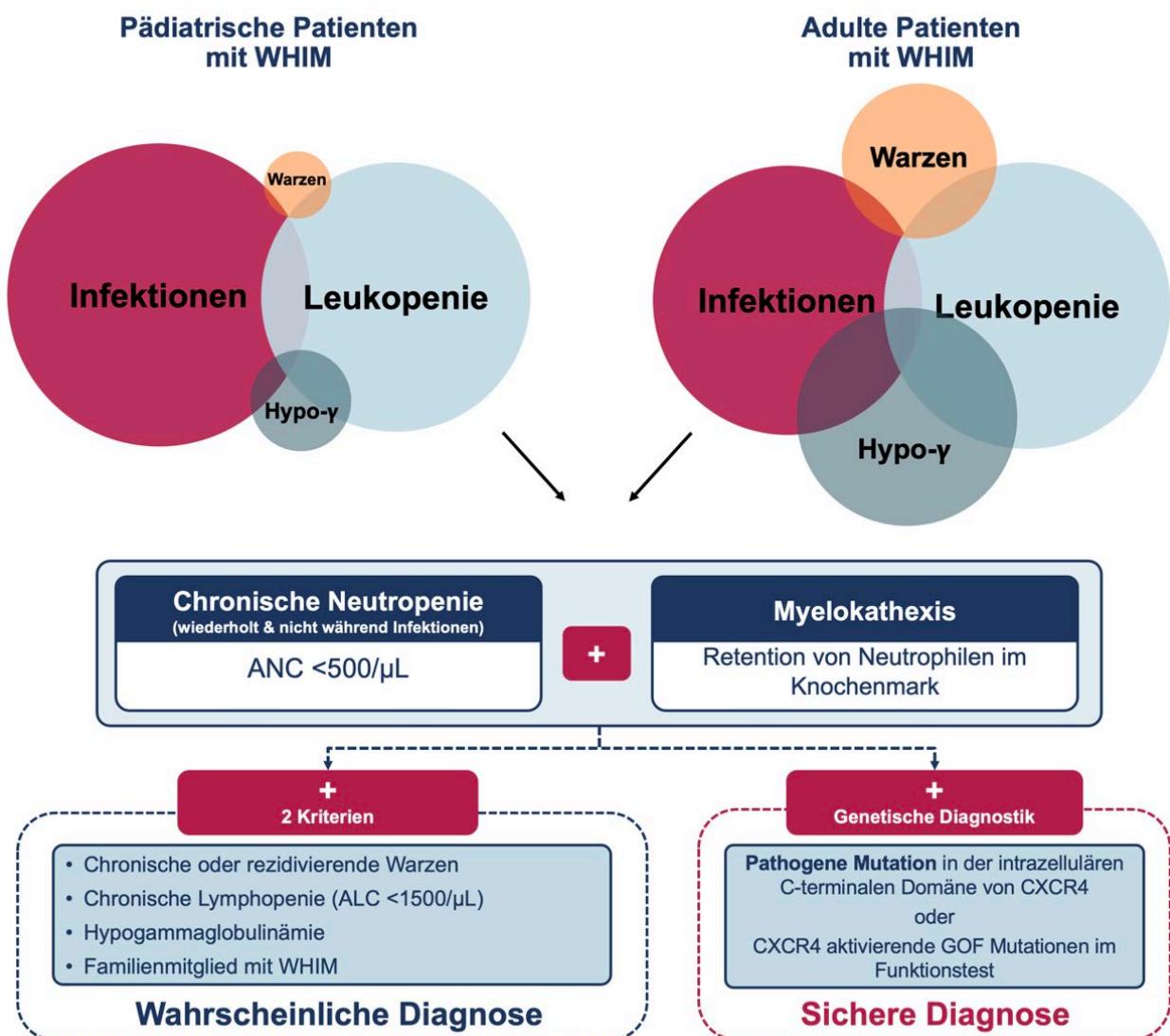


Abbildung 1 Diagnostischer Algorithmus basierend auf den ESID Clinical Working Party Kriterien

Therapie:

Aktuell ist keine kausale Therapie für WHIM Syndrom zugelassen, im Vordergrund steht eine symptomatische Therapie mit Ziel der Reduktion der Infektanfälligkeit.

Patienten mit $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ und rezidivierenden Infektionen können von G-CSF (Filgrastim) profitieren.¹⁰ In vielen Patienten ist eine tägliche niedrige Dosis (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ täglich) zur Mobilisierung der Neutrophilen ausreichend. Dadurch können häufige Nebenwirkungen der G-CSF Therapie wie Knochenschmerzen vermieden werden und die Compliance

© 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. Zu widerhandlungen 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!

erhöht.³ Obwohl G-CSF in WHIM effektiv in der Mobilisierung von Neutrophilen ist, ist der positive Effekt auf die Reduktion der Infektfälligkeit unklar.¹⁷

Bei Hypogammaglobulinämie und/oder spezifischer Antikörperbildungsstörung und entsprechender Infektionsneigung sollte eine IgG-Ersatztherapie entsprechend den Empfehlungen für andere Antikörpermangelsyndrome erwogen werden. WHIM Patienten unter IgG-Ersatztherapie zeigen eine deutliche Reduktion von Infektionen der oberen und unteren Atemwege.^{8,10} Sowohl G-CSF als auch IgG-Ersatztherapie zeigen keinen ausreichenden therapeutischen Effekt auf HPV-assoziierte Läsionen. Warzen sind oft therapierefraktär gegenüber Standardmethoden wie Keratolytika, Imiquimod, Kryotherapie oder Laserkoagulation.¹⁸ Die prophylaktische Schutzimpfung gegen HPV mit den viervalente Impfstoff Gardasil, konnte eine gute Impfantwort in jungen HPV-naiven WHIM Patienten zeigen.¹⁴ Keiner dieser Patienten entwickelte im Verlauf Warzen.⁸

Opportunistische Infektionen wie Pneumocystis jiroveci sind bisher nicht beschrieben, schwere Infektion wie Sepsis oder Meningitis sind eher selten.⁹ Jedoch kann bei häufigen bakteriellen Infektionen eine Antibiotikaprophylaxe erwogen werden. Häufig werden z.B. eine tägliche Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder alternativ Azithromycin dreimal wöchentlich verwendet.¹⁰

In den letzten Jahren wurden vermehrt CXCR4 Antagonisten (Plerixafor und Mavorixafor) im Zuge von klinischen Studien als „targeted therapy“ in WHIM eingesetzt. Diese führten zur Zulassung von Mavorixafor 4/2024 durch die FDA (XOLREMDI®; in der EU Zulassung ist für 2026 erwartet). In der Zulassungsstudie wurden 28 Patienten randomisiert und alle Patienten unter Therapie mit 1x400mg/Tag Mavorixafor (Dosis für erwachsene Patienten) zeigten einen signifikanten Anstieg der Neutrophilen und Lymphozyten verbunden mit einer Reduktion von Infektionen um ca. 60% innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie. Die Warzen zeigten in der Beobachtungszeit von einem Jahr keinen signifikante Besserung.^{19,20,21} Langzeiterfahrung mit diesen Medikamenten fehlen aktuell.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt aktuell die einzige kurative Therapieoption dar, ist jedoch ob des meist benignen Verlaufs von WHIM nur in ausgewählten Patienten sinnvoll. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 7 WHIM Patienten überlebten 6 Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit vollen Spenderchimerismus.²²

© 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. Zu widerhandlungen 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!

Zusammenfassung: Die Notwendigkeit einer Therapie richtet sich nicht der klinischen Symptomatik. Alle Patienten sollten gegen HPV geimpft werden. Eine IgG Ersatztherapie ist bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und entsprechenden bakteriellen Atemwegsinfektionen (insbesondere zur Vermeidung von Bronchiektasen oder deren Verschlechterung) indiziert. Patienten mit HPV assoziierten Warzen brauchen eine entsprechende Lokaltherapie mit oft eingeschränktem Ansprechen. Für Patienten mit klinisch relevanter Neutropenie, insbesondere wenn G-CSF nicht ausreichend wirkt oder zu langfristig mit den damit verbundenen potentiellen Nebenwirkungen gegeben werden muss, Mavorixafor mit 1x400mg/d für Erwachsene ist eine therapeutische Option. Der Effekt auf Verrucosis ist aktuell noch nicht ausreichend nachgewiesen. HSCT ist nur in Ausnahmefällen indiziert.

Name des Dokumentes: SOP Warzen–Hypogammaglobulinämie–Immundefizienz–Myelokathexis–Syndrom
Autor/en: (WHIM)
Stichwörter: Christoph B. Geier
Fachlich geprüft: WHIM Klinik Diagnostik Therapie
Fachlich geprüft: Klaus Warnatz

Formal geprüft:

Freigegeben von: Klaus Warnatz
am: 28.12.2023,
Revid. Form
15.10.2025

© 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. Zu widerhandlungen 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. Kawai, T. & Malech, H. L. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr. Opin. Hematol.* **16**, 20–26 (2009).
2. Hernandez, P. A. et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat. Genet.* **34**, 70–74 (2003).
3. Heusinkveld, L. E., Majumdar, S., Gao, J. L., McDermott, D. H. & Murphy, P. M. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *Journal of Clinical Immunology* **39**, 532–556 (2019).
4. McDermott, D. H. & Murphy, P. M. WHIM syndrome: Immunopathogenesis, treatment and cure strategies. *Immunological Reviews* **287**, 91–102 (2019).
5. Eash, K. J., Greenbaum, A. M., Gopalan, P. K. & Link, D. C. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J. Clin. Invest.* **120**, 2423–2431 (2010).
6. Latger-Cannard, V., Bensoussan, D. & Bordigoni, P. The WHIM syndrome shows a peculiar dysgranulopoiesis: Myelokathexis. *Br. J. Haematol.* **132**, 669 (2006).
7. Auer, P. L. et al. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat. Genet.* **46**, 629–634 (2014).
8. Beaussant Cohen, S. et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J. Rare Dis.* **7**, (2012).
9. Geier, C. B. et al. Natural History of WHIM Syndrome: Variable Clinical Presentations in an International Cohort of 66 patients. *J. Clin. Immunol. - In Revision* (2022).
10. Badolato, R., Donadieu, J., Dotta, L. & Beaussant Cohen, S. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *Blood* **130**, 2491–2498 (2017).
11. McDermott, D. H. et al. Severe congenital neutropenia resulting from G6PC3 deficiency with increased neutrophil CXCR4 expression and myelokathexis. *Blood* **116**, 2793–2802 (2010).
12. Dotta, L. et al. Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients: High Risk of Lung Disease and HPV-Related Malignancies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **7**, 1568–1577 (2019).
13. Tassone, L. et al. Clinical and genetic diagnosis of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome in 10 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **123**, (2009).
14. Handisurya, A. et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine* **28**, 4837–4841 (2010).
15. Badolato, R. et al. Tetralogy of fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *J. Pediatr.* **161**, 763–765 (2012).
16. Donadieu, J. et al. Congenital Neutropenia Is Also Associated with a High Cancer Risk: A Study from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Blood* **136**, 15–16 (2020).

© 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. Zu widerhandlungen 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!

-
17. Mehta, H. M., Malandra, M. & Corey, S. J. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J. Immunol.* **195**, 1341–1349 (2015).
 18. Dotta, L., Tassone, L. & Badolato, R. Clinical and Genetic Features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) Syndrome. *Curr. Mol. Med.* **11**, 317–325 (2011).
 19. McDermott, D. H. *et al.* Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **380**, 163–170 (2019).
 20. Dale, D. C. *et al.* Results of a Phase 2 Trial of an Oral CXCR4 Antagonist Mavorixafor for Treatment of WHIM Syndrome. *Blood* (2020). doi:10.1182/blood.2020007197
 21. Badolato, R. *et al.* A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome. *Blood* (2024). doi: 10.1182/blood.2023022658
 22. Laberko, A. *et al.* Multicenter Experience of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in WHIM Syndrome. *J. Clin. Immunol.* (2021). doi:10.1007/S10875-021-01155-8

© 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. Zu widerhandlungen 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!