

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG</p>	<p><i>Verfahrensanweisung/SOP</i></p> <p>Management des STAT3-LOF assoziierten Hyper IgE Syndroms</p>	 <p>CCI Centrum für Chronische Immundefizienz</p> <p>CCI PID Ambulanz Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie</p> <p>Version 1 gültig ab: 31.10.25</p>
--	--	---

SOP STAT3-HIES-Management

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzt*innen und im Gesundheitswesen tätige Fachkräfte, die mit der Diagnose und der Therapie des STAT3 Hyper-IgE-Syndroms (HIES) betraut sind. Sie soll eine evidenzbasierte Orientierung bieten und die interdisziplinäre Zusammenarbeit fördern, um die Versorgung der betroffenen Patienten zu optimieren.

1) Diagnosestellung

Die Diagnose des STAT3 Hyper-IgE-Syndroms sollte bei Patienten mit chronischen Ekzemen, rezidivierenden Infektionen und erhöhten IgE-Spiegeln in Erwägung gezogen werden. Hier dient der sog. Grimbacher-Score zur Einordnung (NEJM Paper) (s. u.). Auf die Entwicklung der für das STAT3 Hyper-IgE-Syndrom typischen Pneumatozelen und Hautabszesse darf NICHT gewartet werden.

1. Der definitive Nachweis erfolgt durch den Nachweis einer dominant-negativen heterozygoten im STAT3-Gen. Dies kann mittels Sequenzierung der genomischen DNS aus Vollblut oder peripheren Lymphozyten (sog. PBMCs) erfolgen. Das Verfahren des sog. „Next-Generation-Sequencing“ ist mittlerweile der sog. Sanger Sequenzierung überlegen. Der genetische Test ist somit der Goldstandard zur Diagnosestellung. Bei Varianten unklarer Signifikanz sollte ein Western Blot oder intrazelluläre Färbung im FACS auf STAT3 durchgeführt werden.

2. Klinische und Laborbasierte Kriterien:
 - Erhöhte Serum-IgE-Spiegel: Typischerweise über 2000 IU/ml.
 - Häufige Hautabszesse: Schwere Abszesse, oft ohne typische Entzündungszeichen wie Rötung oder Schmerzen.

- Wiederkehrende Lungenentzündungen, oft begleitet von Pneumatozelen.
 - Strukturelle Lungenveränderungen wie Pneumatozelen oder Bronchiektasen.
 - Persistierende Milchzähne: Dies umfasst das Fortbestehen von Milchzähnen, den Nichtdurchbruch bleibender Zähne oder das Vorhandensein doppelter Zahnreihen, bei denen die bleibenden Zähne neben den Milchzähnen ausbrechen.
 - Skoliose.
 - Frakturen bei geringem Trauma, Knochenbrüche, die bei minimalem/inadäquaten Trauma auftreten.
 - Erhöhte Eosinophilenzahl im Blut (> 500 per μl).
 - Charakteristische Gesichtszüge: Typische Merkmale wie breiter Nasenrücken, tiefesitzende Augen, breiter Nasenrücken, Hemihypertrophie oder prominente Stirn.
 - Mittellinienanomalien: Anomalien wie Gaumenspalte, hoher und schmaler Gaumen
 - Neugeborenen-Ausschlag
 - Schwere Ekzeme
 - Häufige Infektionen der oberen Atemwege
 - Häufige Pilzinfektionen (Candidiasis)
 - Weitere schwere Infektionen: Zusätzliche schwere bakterielle oder virale Infektionen.
 - Lebensbedrohliche Infektionen
 - Übermäßige Gelenkbeweglichkeit (Hyperextensibilität)
 - Entwicklung von Lymphomen
3. Der sogenannte „NIH-Grimbacher score“ für HIES (siehe Grimbacher et al., *Am J Hum Genet.* 1999) sollte als Hilfe herangezogen werden um zu entscheiden, ob eine genetische Analyse stattfinden sollte, oder ob man auf diese verzichten kann. Ein NIH-Grimbacher score von >20 Punkten sollte zur Gensequenzierung führen, insbesondere, wenn die Punkte durch verschiedene Organsysteme (z.B. Immunsystem und Bewegungsapparat) zustande kommen. Bezuglich der Wahl der genetischen Diagnostik ist bei Verdacht auf das Hyper-IgE Syndrom immer die Genpanel- oder Exom/Genomsequenzierung der Einzelgensequenzierung mittels Sanger-Sequenzierung vorzuziehen.

2) Therapie

Die Behandlung von Patienten mit STAT3 Hyper-IgE-Syndrom konzentriert sich hauptsächlich auf die Behandlung und Vorbeugung von wiederkehrenden Haut-, Schleimhaut-, und sinopulmonalen Infektionen.

❖ Antibiotika

1. Wann sollten Antibiotika eingesetzt werden?

Conditio sine qua non ist die aggressive Erregersuche/Kulturen/PCR aus allen Materialien, die verfügbar sind. Die häufigsten Infektionen bei den HIES-Patienten betreffen die Haut, die Lungen, den Mundraum, und die Nasennebenhöhlen. Die häufigsten Erreger sind hierbei Staphylokokken, Candida und Aspergillus, aber auch Streptokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonas, und virale Infektionen sind gefürchtet. Die Entscheidung Antibiotika oder Pilzmittel einzusetzen, sollte in folgenden Fällen getroffen werden:

- **Akute bakterielle Infektionen:** Bei klinischen Anzeichen einer bakteriellen Infektion, wie Fieber, Eiterbildung, Husten mit Auswurf oder Schmerzen an betroffenen Stellen, sollte unverzüglich mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden.
- **Präventive antimikrobielle Therapie:** Aufgrund der hohen Infektionsanfälligkeit bei HIES-Patienten sollte bei entsprechender Problematik (Lunge, Haut, ...) eine prophylaktische antimikrobielle Therapie insbesondere gegen Staphylokokken (und Candida) erwogen werden, um häufig wiederkehrende Infektionen zu verhindern.

2. Welche Antibiotika sollten eingesetzt werden?

Die Auswahl der Antibiotika sollte auf der Basis der vermuteten oder nachgewiesenen Erreger und der jeweiligen Infektionslokalisierung erfolgen. Typische Pathogene bei HIES umfassen *Staphylococcus aureus* (inklusive MRSA-Stämme), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Erstwahl-Antibiotika bei akutem Infekt:** In der Regel werden Beta-Laktam-Antibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure eingesetzt, da sie ein breites Spektrum abdecken und gut gegen viele der bei HIES auftretenden Erreger wirksam sind.
- **MRSA-Abdeckung:** Bei Nachweis von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) sollten Antibiotika wie Doxycyclin, Clindamycin oder Linezolid in Betracht gezogen werden.

- **Sulfamethoxazol/Trimethoprim:** Die antibakterielle Aktivität von TMP-SMZ umfasst die Staphylokokken und verbreitete Harnwegserreger, außer *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Azithromycin:** Azithromycin bindet an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und verhindert so die Translation und die Proteinbiosynthese. Die Wirkung ist bakteriostatisch (inaktive Pathogene werden durch den Wirkstoff nicht beeinflusst). Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren bakteriellen Infektionen.
- **Pseudomonas-Abdeckung:** Bei *Pseudomonas*-Infektionen können Ceftazidim oder Ciprofloxacin als geeignete Optionen betrachtet werden.

3. Wie lange sollte die Antibiotikatherapie dauern?

Die Dauer der Antibiotikabehandlung hängt von der Schwere und Lokalisation der Infektion ab:

- **Akute Infektionen:** Eine Behandlung über 10 bis 14 Tage kann (muss aber nicht immer) ausreichend sein.
- **Schwere Lungeninfektionen:** Hier kann eine längere Therapie von bis zu 21 Tagen erforderlich sein, insbesondere bei wiederkehrenden oder chronischen Infektionen.
- **Therapie bei Erstnachweis von *Pseudomonas*:** Bei Patienten mit einem erstmaligen Nachweis von ***Pseudomonas aeruginosa*** in den unteren Atemwegen wird empfohlen, eine Eradikationstherapie durchzuführen. Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach dem *Pseudomonas*-Erstnachweis beginnen. Die Eradikation kann mittels Aminoglykosid (z.B. Tobramycin) inhalativ für 4 Wochen oder mittels Fluorchinolon (z.B. Ciprofloxacin) p.o. über 3 Wochen, kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden, um eine adäquate antimikrobielle Aktivität gegenüber *Pseudomonas* zu gewährleisten. Falls eine Inhalation nicht möglich ist, soll eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden.

4. **Prophylaktische Antibiotika:** Diese sollten über mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte hinweg verabreicht werden, abhängig von der Infektionshäufigkeit und dem individuellen Krankheitsverlauf. Hier kommen beim STAT3 Hyper-IgE-Syndrom insbesondere das Cotrimoxazol in einer täglichen Dosierung von 960 mg pro Tag, Azithromycin mit 250 mg Mo-Mi-Fr, Cefuroxim 500 mg (1-0-1), und das Doxycyclin 100 mg pro Tag zum Einsatz.

❖ **Antimykotika**

Die mukokutane Candidiasis (oral, axillär, inguinal) und Onychomykosen sind bei STAT3 Hyper-IgE-Syndrom sehr häufig und sollten mit der Kombination von systemischen und lokalen Antimykotika behandelt werden, und den Patienten eine

dauerhafte Therapie/Sekundärprophylaxe angeboten werden. Systemisch wird hier meist Fluconazol in einer initial therapeutischen Dosierung, später in der minimal prophylaktisch wirksamen Dosierung (z.B. 100 oder 50 mg pro Tag) verwendet. Bei Patienten mit Pneumatozelen muss eine Erweiterung der antimykotischen Therapie auf Aspergillus-Spezies (mit z.B. Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol) in Betracht gezogen werden. Lokal kommen Nystatin und Clotrimazol zum Einsatz, auch desinfizierende Jodlösungen oder in hartnäckigen Fällen Mercurochrom (cave: quecksilberhaltig) können eingesetzt werden.

❖ Immunglobulinersatz-Therapie

1. Wann sollte eine Immunglobulinersatz-Therapie eingesetzt werden (IGRT)?

- **Wiederkehrenden schweren Infektionen:** Trotz einer optimierten antimikrobiellen Prophylaxe, insbesondere wenn diese Infektionen auf eine verminderte Antikörperproduktion oder -funktion zurückzuführen sind.
- **Nachgewiesenem Antikörpermangel:** Bei Patienten mit nachgewiesener Unfähigkeit, spezifische Antikörper nach Impfung oder Infektion zu bilden, könnte die IGRT einen therapeutischen Nutzen bieten. Hier ist besonders auf das häufige Versagen von STAT3 Hyper-IgE-Syndrom-Patienten hinzuweisen, spezifische Antikörper gegen Pneumokokken (Polysaccharide) zu bilden.
- **Chronischen Lungenveränderungen:** Bei Patienten, die aufgrund wiederkehrender Infektionen bereits chronische Lungenveränderungen (z.B. Bronchiektasen oder Pneumatozelen) entwickelt haben, um die weitere Progression der Lungenerkrankung zu verhindern.

2. Durchführung der Immunglobulinersatz-Therapie

- Die IGRT kann sowohl intravenös (IVIG) als auch subkutan (SCIG) verabreicht werden. Die Wahl der Methode hängt von den Präferenzen des Patienten, der Verfügbarkeit von Ressourcen und der klinischen Situation ab.
- **Intravenöse Immunglobulintherapie (IVIG):** In der Regel ca. 400 mg/kg alle 3–4 Wochen. Diese Methode ermöglicht hohe Spitzenspiegel und wird häufig bei Patienten mit einer schlechten Compliance bevorzugt.
- **Subkutane Immunglobulintherapie (SCIG):** Häufiger ca. 100 mg/kg/Woche, was zu stabileren Serum-IgG-Spiegeln führt und von vielen Patienten als komfortabler empfunden wird. Sie ermöglicht eine kontinuierliche eigenverantwortliche Immunglobulinsubstitution.

3. Wirksamkeit und Sicherheitsprofil

- Klinische Erfahrungen zeigen, dass die IGRT bei ausgewählten HIES-Patienten das Risiko schwerer Infektionen reduzieren kann.
- Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (bei SCIG) oder systemische Symptome wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Fieber und Übelkeit (bei IVIG). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten, können aber Anaphylaxie, thromboembolische Ereignisse, Nierenfunktionsstörungen und hämolytische Anämie umfassen.

❖ **Dupilumab**

Deutliche Verbesserungen von Hautekzemen können durch Therapie mit monoklonalen Antikörpern erreicht werden, die die bei STAT3-HIES vermehrt gebildeten Zytokine abfängt. Am häufigsten wird Dupilumab (Dupixent®) eingesetzt. Ein monoklonaler Antikörper gegen IL-4Ra, der auf den IL-4- und IL-13-Signalweg abzielt, hat in der Behandlung von atopischer Dermatitis und anderen atopischen Erkrankungen an Bedeutung gewonnen und eine frühzeitige Evaluation als Behandlungsoption nach Versagen topischer Therapie wird von uns für HIES-Patienten mit Hautmanifestation empfohlen.

1. Indikationen für Dupilumab bei HIES

Dupilumab sollte bei HIES-Patienten eingesetzt werden, die ekzematöse Hautmanifestationen aufweisen, auch wenn herkömmliche Behandlungen wie topische Kortikosteroide, Calcineurinhibitoren oder systemische Immunsuppressiva noch nicht eingesetzt worden sind, oder diese unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Spezifische Indikationen für Dupilumab umfassen:

- A) Ekzem:** HIES-Patienten leiden oft unter ausgeprägten, chronischen Ekzemen, die schwer zu kontrollieren sind. Dupilumab ist mittlerweile wegen der guten Verträglichkeit und der überzeugenden Effizienz die erste Wahl für Patienten mit STAT3-JHIES und Hautbeteiligung.
- B) Vermeidung systemischer Immunsuppressiva:** Bei Patienten, bei denen der Einsatz systemischer Immunsuppressiva aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht möglich ist, bietet Dupilumab eine weniger immunsupprimierende Behandlungsoption.

2. Komorbiditäten mit atopischen Erkrankungen: HIES-Patienten, die zusätzlich an anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma oder allergischer Rhinitis leiden, könnten von der breiten entzündungshemmenden Wirkung von Dupilumab profitieren.

3. Mechanismus und Wirkung von Dupilumab

Dupilumab wirkt durch Blockierung des IL-4-Rezeptors, was die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt, zwei Schlüsselzytikine in der Pathogenese von atopischen Erkrankungen. Diese Hemmung führt zu einer Reduktion der Entzündungsreaktionen in der Haut und anderen betroffenen Geweben. In klinischen Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis hat Dupilumab gezeigt, dass es die Schwere der Ekzeme signifikant reduzieren kann, den Juckreiz mindert und die Lebensqualität verbessert.

4. Dosierung und Verabreichung

Die Standarddosierung von Dupilumab bei Erwachsenen beginnt mit einer Initialdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu 300 mg), gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Diese Dosierung sollte auch bei HIES-Patienten angewendet werden, kann jedoch individuell an den klinischen Verlauf und das Ansprechen des Patienten angepasst werden.

5. Sicherheitsprofil und Nebenwirkungen

Dupilumab wird allgemein gut vertragen, und die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Erythem im Bereich von Kopf und Hals, Psoriasis (unwahrscheinlich bei STAT3), Herpesinfektionen der Haut und kreisrunder Haarausfall. In seltenen Fällen können eine Pankreatitis, Arthritis oder die Entwicklung von anti-Dupilumab-Antikörpern mit nachfolgender Serumkrankheit auftreten. Bei HIES-Patienten, die bereits ein erhöhtes Risiko für Infektionen haben, sollte Dupilumab vorsichtig eingesetzt und die Patienten engmaschig überwacht werden.

6. Kontroversen und aktuelle Forschung

Der Einsatz von Dupilumab bei HIES ist vielversprechend. Weitere Forschung ist jedoch erforderlich, um den genauen Stellenwert von Dupilumab im Management von HIES festzulegen.

❖ Andere Maßnahmen

- I. Da die Dermatitis eines der häufigsten Symptome ist, ist es von großer Bedeutung, diese zu kontrollieren, um die Häufigkeit von Hautinfektionen zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. Die regelmäßige Exposition gegenüber verdünnten Bleichmittellösungen, z.B. durch Bleichmittelbäder (1/2 Tasse Bleichmittel (Natriumhypochlorit) in einer Wanne mit Wasser für 15 Minuten, dreimal pro Woche), hat sich als äußerst wirksam bei der Eindämmung von Staphylokokken-Hautinfektionen erwiesen. Bei Hautabszessen ist es jedoch erforderlich, diese zu inzidieren und zu drainieren, dabei sollten Abstriche aus der Drainage entnommen und kultiviert werden.
- II. Um das Hautbild zu verbessern ist zunächst einmal lokale Behandlung wichtig, wie mit rückfettenden und ggf. auch Cortison-haltigen-Salben und ggf. antibiotischen oder

antimykotischen (das Wachstum von Pilzen beeinflussenden) Cremes. Auch ist zum Erhalt eines Therapieerfolges die regelmäßige (e.g. wöchentliche) Dekontamination der Haut mit desinfizierenden Bädern (e.g. Salz oder Chlor) oder das Duschen mit desinfizierenden Waschlösungen (e.g. Hibiscrub) hilfreich.

- III. Wenn Infektionen auftreten, müssen diese gründlich und ausreichend lange behandelt werden, damit sie vollständig ausheilen können. Man muss wissen, dass aufgrund der eingeschränkten Entzündungsreaktion beim STAT3-HIES Patienten die Krankheitszeichen und das subjektive Krankheitsgefühl bei z.B. einer Lungenentzündung oder einem Gelenk- oder Hautabszess relativ gering sein können. Es gab schon STAT3-HIES-Patienten die trotz Pneumonie aus dem Krankenhaus entlassen wurden und dann zuhause an der im Schweregrad unterschätzten Pneumonie verstorben sind. Auch der CRB-65-Index sollte nicht allein für die Management-Entscheidung herangezogen werden, insbesondere bei HIES-Patienten mit vorbestehenden Lungenschäden/Lungenoperationen. Ein besserer Parameter ist hier der Vergleich der Sauerstoffsättigung vor Beginn der Symptome mit der aktuellen Sauerstoffsättigung.
- IV. Das CRP als Entzündungsparameter im Blut ist dabei nicht immer hilfreich, da wegen des STAT3-Defektes auch weniger CRP gebildet wird. Jede Infektion, insbesondere wenn Sie mit Fieber oder einem CRP- oder Procalcitonin-Anstieg einhergeht, muss daher ernst genommen werden. Nota bene: bevor STAT3 „**Signal Transducer of Activating Transcription factor 3**“ genannt wurde, hieß das Molekül „inducer of CRP“. Patienten mit loss-of-function Mutationen in STAT3 können somit nicht so gut eine Akutphasreaktion ausbilden und merken daher oft selbst nicht, wie krank sie wirklich sind (siehe „kalte“ Abszesse).
- V. Oft sind chirurgische Eingriffe wie Abszessspaltung nicht zu umgehen. Bei bestehenden Hautabszessen muss in der Regel eine Inzision und Drainage unter lokaler Betäubung ambulant durchgeführt werden. Abszesse müssen dann vom Wundgrund heraus zugranulieren, ein Verschluss der Abszesshöhle führt häufig zu Rezidiven.
- VI. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Lungenbeteiligung beim Hyper-IgE-Syndrom (AD-HIES) ist ein hochauflösendes CT des Thorax (nativ) notwendig, gerne mit einem „low-dose radiation“ Protokoll.
- VII. Zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden Skoliose sollte eine klinische Untersuchung und ggf. Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule durchgeführt werden.
- VIII. Die Skolioseneigung sollte frühzeitig durch eine orthopädische Diagnostik identifiziert und, falls indiziert, mittels regelmäßiger Physiotherapie behandelt werden. Dies gilt ebenfalls für die Gelenkbeteiligung, da eine gut entwickelte Muskulatur zur Reduktion des Risikos von Gelenkschäden beitragen kann. Bei einigen Patienten mit ausgeprägter

- Skoliose kann je nach Krümmungsgrad eine Behandlung mit einem Korsett sowie eine operative Therapie erforderlich sein.
- IX. Bei Beschwerden über Knochen- oder Gelenkschmerzen sollte eine radiologische Untersuchung erfolgen, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für pathologische Frakturen besteht. Differentialdiagnostisch kann es sich auch um (bakterielle) Gelenk oder Knocheninfektionen handeln.
 - X. Gefäßanomalien, wie intrakranielle Aneurysmen, Koronararterienektasien und Aneurysmen, sind in der Regel asymptomatisch. Diese Veränderungen sind bei STAT3 Hyper-IgE-Syndrom häufig und wurden in Forschungsstudien mithilfe von CT und MRT nachgewiesen. Die notwendige Frequenz dieser Untersuchung ist nicht evidenzbasiert. Es sollte in Erwägung gezogen werden, eine CT oder MRT alle 3 Jahre durchzuführen, um diese Anomalien zu entdecken und im Verlauf zu beurteilen.
 - XI. Techniken zur Befreiung der Atemwege, einschließlich Geräte zur Atemwegsbefreiung, Inhalatoren mit hypertoner Kochsalzlösung müssen von jedem Patienten mit Lungenbeteiligung erlernt und konsequent täglich mindesten 2-mal durchgeführt werden.
 - XII. Regelmäßige Überwachung beim Lungenfacharzt mit Bildgebung, Lungenfunktion und Gastransfermessungen wird für Patienten mit Pneumatozelen oder Bronchiektasen empfohlen, da bei ihnen nicht nur ein erhöhtes Risiko für sekundäre Lungeninfektionen, sondern auch für eine Sauerstoffpflichtigkeit im späteren Lebensalter besteht.
 - XIII. Bei Patienten mit STAT3-HIES, die persistierenden Milchzähne aufweisen, wird empfohlen, die Milchzähne zum Zeitpunkt ihrer natürlichen Exfoliation zu entfernen. Dies kann helfen, dentale Fehlstellungen oder andere Komplikationen zu vermeiden. Die Behandlung sollte individuell angepasst und in enger Abstimmung mit einem erfahrenen Zahnarzt erfolgen.
 - XIV. Für Patienten mit STAT3-HIES wird die Einnahme bestimmter Nahrungsergänzungsmittel von uns empfohlen. Vitamin D unterstützt die Knochengesundheit und das Immunsystem, während Vitamin A die Hautgesundheit fördert und die Immunabwehr stärkt. Omega-3-Fettsäuren können Entzündungen reduzieren, und Zink sowie Vitamin C tragen zur Stärkung des Immunsystems bei. Probiotika helfen, eine gesunde Darmflora zu erhalten und das Immunsystem zu unterstützen. Vor einer Überdosierung wird allerdings gewarnt. Die regelmäßige (halbjährliche) Messung ist indiziert.
 - XV. Physiotherapie (allgemeine Krankengymnastik und Lungenphysiotherapie im Speziellen) wird dringend empfohlen, um die Lungenfunktion zu verbessern, die Muskelkraft zu erhalten und die Gelenkbeweglichkeit zu fördern. Atemtherapie kann helfen, Atemwegsinfektionen vorzubeugen, während Kräftigungs- und

Mobilisationsübungen die körperliche Stabilität und Beweglichkeit unterstützen. Darüber hinaus können Schmerztherapien wie Wärme- oder Kältetherapie zur Linderung von Beschwerden beitragen.

- XVI. Der Umgang mit einer chronischen Erkrankung stellt eine erhebliche psychische Belastung dar. In diesem Zusammenhang kann die Inanspruchnahme psychologischer Unterstützung oder der Austausch in einer Selbsthilfegruppe wertvolle Hilfe bieten, um die emotionalen Herausforderungen besser zu bewältigen.
- XVII. In seltenen Fällen benötigen Patienten aufgrund von Pneumatozelen mit wiederkehrenden Infektionen eine Lobektomie oder Pneumonektomie. Allerdings sollte eine chirurgische Resektion von Pneumatozelen nur nach fachkundiger Beratung erfolgen, da es zu Schwierigkeiten bei der Expansion der verbleibenden Lunge kommen kann, um den intrathorakalen Raum zu füllen, was zu medizinischen Komplikationen führen kann.

❖ **Schwangerschafts-Management**

- Der Abbruch einer prophylaktischen antimikrobiellen Therapie wird während der Schwangerschaft oft empfohlen. Dies kann jedoch das Infektionsrisiko erhöhen und sollte sorgfältig abgewogen werden. Es gibt Berichte über komplikationslose Schwangerschaften bei STAT3-HIES-Patientinnen, jedoch auch Fälle, in denen sich eine Lungenerkrankung nach der Schwangerschaft verschlechterte. Dies könnte auf die reduzierte antimikrobielle Therapie, verzögerte radiologische Diagnosen und eingeschränkte pulmonale Clearance schon während der Schwangerschaft zurückzuführen sein. Daher sollte die antimikrobielle Therapie mit einem nicht-fruchtschädigendem Antibiotikum gestaltet werden.
- Die Risiken einer Schwangerschaft sollten insbesondere bei Patientinnen mit pulmonalen Einschränkungen, schwerer Skoliose oder anderen STAT3-HIES-bedingten Komplikationen eingehend besprochen werden.

❖ **Familienplanung**

- Der ideale Zeitpunkt, um das genetische Risiko zu bestimmen und die Verfügbarkeit von präimplantationsgenetischen Tests zu besprechen, ist vor der Schwangerschaft. Betroffenen jungen Erwachsenen sollte eine genetische Beratung angeboten werden, in der auch die möglichen Risiken für ihre Nachkommen (50% Risiko der Krankheits-Vererbung) thematisiert werden.
- DNA-Lagerung: Da zu erwarten ist, dass sich die Testverfahren und unser Wissen über Gene, krankheitsverursachende Mechanismen und Krankheiten in Zukunft weiterentwickeln, sollte in Betracht gezogen werden, DNA von Betroffenen

aufzubewahren, bei denen eine molekulare Diagnose noch nicht bestätigt werden konnte.

❖ **Impfungen**

- Alle Impfungen sollten nach Impfplan der STIKO für Menschen mit Immundefekt durchgeführt werden. Spezielle Nebenwirkungen von Impfungen bei der STAT3-HIES Erkrankung sind nicht bekannt. Bei Patienten mit Immunglobulinsubstitution sind viele (Auffrisch-) Impfungen nicht nötig, aber gegen Influenza, COVID/SARS-CoV-2, Gürtelrose, HPV (Gebärmutterhalskrebs) und FSME (falls im Risikogebiet lebend), sollten Impfungen durchgeführt werden.

❖ **Knochenmarktransplantation (KMT)**

Viele angeborene Störungen des Immunsystems können durch eine Knochenmarktransplantation (KMT) vollständig geheilt werden. Das gilt nicht für das STAT3-HIES, weil die Erkrankung nicht nur Immunzellen betrifft, sondern auch andere Körperzellen, die sich durch eine KMT nicht ersetzen lassen (z.B. Bindegewebszellen). Obwohl die KMT bei HIES nicht die erste Wahl ist, gibt es einige potenzielle Vorteile, die diese Therapieoption in bestimmten Fällen attraktiv machen können:

- **Korrektur des Immundefizits:** Die KMT kann eine vollständige Immunrekonstitution ermöglichen, indem gesunde hämatopoetische Stammzellen transplantiert werden. Dies kann die Abwehrkraft gegen Infektionen erheblich verbessern und das Risiko schwerwiegender Komplikationen senken.
- **Linderung von Symptomen:** Patienten mit schwerem HIES, können durch eine KMT symptomatische Verbesserungen erfahren. Dazu gehören weniger wiederkehrende Infektionen, eine bessere Hautgesundheit und eine Reduzierung von allergischen Reaktionen.
- Ob auch Veränderungen der Blutgefäße beeinflusst werden, ist derzeit noch nicht beantwortet
Allerdings ist die KMT ein komplexer Eingriff, der mit erheblichen Risiken verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit STAT3-HIES. Zu den möglichen Komplikationen gehören:
- **Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD):** Eine Reaktion des Spenderimmunsystems gegen das Gewebe des Empfängers, die schwerwiegende Organbeteiligungen hervorrufen kann.

- **Infektionen:** Durch die Immunsuppression während der Transplantation und der anschließenden Regenerationsphase sind die Patienten anfällig für bakterielle, virale und Pilzinfektionen.
- **Organversagen:** Insbesondere Leber, Nieren und Lunge können durch die Transplantation und die Behandlung beeinträchtigt werden.
- **Neurologische Komplikationen:** In seltenen Fällen können neurologische Probleme auftreten, die eine zusätzliche Überwachung erfordern
Die KMT bei STAT3-HIES wird nicht routinemäßig angewendet, sondern nur in spezifischen Fällen mit schwerwiegenden Komplikationen in Erwägung gezogen. Eine KMT muss individuell angepasst und anschließend engmaschig überwacht werden, um die bestmöglichen Ergebnisse für die Patienten zu erzielen.

Name des SOP HIES Management

Dokumentes:

Autor/en: Bodo Grimbacher, Jannoud

Stichwörter: HIES Management

Fachlich geprüft: Bodo Grimbacher

Formal geprüft: Klaus Warnatz

Freigegeben von: Bodo Grimbacher

am: 31.10.2025

© 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!