Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

Klinische und immunologische Aspekte von CVID-Patienten - Ein Vergleich zwischen early-onset und late-onset CVID-Patienten, sowie sekundären CVID- und Agammaglobulinämie-Patientinnen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lale KAYIKCI
aus

Mühlacker

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Bernd H. Belohradsky
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Ralph Mocikat Prof. Dr. Johannes Bogner
Mitbertreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. S. Urschel
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	21.01.2010

Inhaltsverzeichnis **Seite**

I. EINLEITUNG 1

I.1 Diagnose und Bedeutung des Variablen Immundefekts (CVID) 2
I.1.1 Ätiologie 2
I.1.1.1 Genmutationen 2
I.1.1.2 Selektiver IgA-Mangel 2
I.1.2 Diagnose des CVID 3
I.1.3 Differentialdiagnosen 3
I.1.4 Symptomatik 4
I.1.4.1 Bakterielle Infektionen 4
I.1.4.2 Opportunistische Infektionen 4
I.1.4.3 Gastrointestinale Symptome 4
I.1.4.4 Autoimmunerkrankungen 5
I.1.4.5 Neoplasien 5
I.1.4.6 Granulomatöse Manifestationen 6
I.1.4.7 Arthritis 6
I.1.5 Immunglobulinsubstitutionstherapie 6

II. FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT 7

III. PATIENTEN UND METHODIK 8

III.1 Patientenkollektiv 8
III.1.1 Kontaktaufnahme zu den Patienten und deren behandelnden Ärzten 8

III.2 Erfassung der klinischen Daten 8
III.2.1 Fragebogen 8
III.2.2 Ablauf 9

III.3 Aufnahmekriterien 9

III.4 Statistik 10

IV. ERGEBNISSE 11

IV.1 Datenerhebung 11
IV.1.1 Telefonische Interviews 12
IV.1.2 Zuverlässigkeit der Diagnosestellung 12
IV.1.2.1 Klinische Symptomatik bis Diagnosestellung 13
IV.1.2.2 Therapieeinleitung 14
IV.1.2.3 Verstorbene Patienten 14

IV.2 Patientenkollektiv 17
IV.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung 17
IV.2.2 Agammaglobulinämie-Patientinnen und Sek. CVID-Patienten 20
IV.2.3 Nationalität/ Herkunft 21

IV.3 Anamnese der Patienten 21
IV.3.1 Besondere pränatale Ereignisse 21
IV.3.2 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft und der Stillzeit 23

IV.3.3 Stillhäufigkeit und Stilldauer der Patienten 23
IV.3.4 Ausschläge im Neugeborenenalter 25
IV.3.5 Ekzeme 26
IV.3.6 Wachstum und frühkindliche Entwicklung 27
IV.3.7 Allergien und allergieähnliche Manifestationen 28
IV.3.8 Familienanamnese 31
IV.3.8.1 Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft der early- und late-onset CVID-Patienten 31
IV.3.8.2 Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft der Sek. CVID Patienten und der Agammaglobulinämie-Patientinnen 34

IV.4 Manifeste Erkrankungen 35
IV.4.1 Bakterielle Infektionen 36
IV.4.2 Chronische Lungenerkrankungen und Bronchiektasien 39
IV.4.3 Autoimmunerkrankungen 41
IV.4.4 Arthritiden/ Arthralgien 42
IV.4.5 Affektionen des gastrointestinalen Traktes (nicht-infektiös bedingt) 42
IV.4.6 Granulomatöse Infiltrationen 43
IV.4.7 Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie 44
IV.4.8 Non-Hodgkin-Lymphome 45
IV.4.9 Andere Neoplasien 45
IV.4.10 CVID-Entwicklung aus einem selektiven IgA- oder isolierten IgM-Mangel 46
IV.4.11 Splenomegalie 46
IV.4.12 Koinzidenzen/ Mehrfachinzidenzen 47

IV.5 Infektionen 48
IV.5.1 Bakterielle Infektionen (sowie Pilz- und Parasiteninfektionen) 48
IV.5.1.1 Sinusitis 49
IV.5.1.2 Otitis media 49
IV.5.1.3 Bronchitis 50
IV.5.1.4 Pneumonie 50
IV.5.1.5 Gastrointestinale Infektionen 51
IV.5.1.6 Parasiteninfektionen 51
IV.5.1.7 Meningitis 52
IV.5.1.8 Konjunktivitis 52
IV.5.1.9 Sepsis 53
IV.5.1.10 Endokarditis/ Perikarditis 53
IV.5.1.11 Hautinfektionen 54
IV.5.1.12 Pilzinfektionen 54
IV.5.1.13 Sonstige Infektionen des Urogenitaltraktes 54
IV.5.1.1.1 Häufigkeit der einzelnen Infektionen 55
IV.5.1.1.2 Mittlere Erkrankungsdauer der einzelnen Infektionen 56
IV.5.2 Opportunistische Infektionen 56
IV.5.3 Virusinfektionen 56
IV.5.3.1 Infektiöse Mononukleose 57
IV.5.3.2 Varizelleninfektion und Herpes Zoster 57
IV.5.3.3 Enterovirale Infektionen 58
IV.5.3.4 Hepatitis C 58
IV.5.3.5 Poliomyelitis 58
IV.5.3.6 Herpes simplex labialis 58
IV.5.3.7 Andere Virusinfektionen 58

IV.6 Autoimmunerkrankungen 59

IV.7 Körperlicher Untersuchungsbefund und chirurgische Eingriffe 61
IV.7.1 Chirurgische Eingriffe 62

IV.7.2 Kleinwuchs und Dysmorphiestigmata 64

IV.8 Laborparameter 64
IV.8.1 Immunglobulinwerte 64
IV.8.1.1 IgG 64
IV.8.1.1.1 IgG-Subklassen 65
IV.8.1.2 IgA 67
IV.8.1.3 IgM 68
IV.8.1.4 IgD 70
IV.8.1.5 IgE 70
IV.8.2 Blutbild und Differentialblutbild 71
IV.8.2.1 Anämien und Thrombozytopenien 71
IV.8.2.2 Gesamtprotein 72
IV.8.2.3 Neutrophile 72
IV.8.2.4 Basophile 72
IV.8.2.5 Eosinophile 73
IV.8.2.6 Monozyten 73
IV.8.3 Lymphozytendifferenzierung 74
IV.8.3.1 T-Zellen (CD3+) 74
IV.8.3.1.1 CD4 positive T-Zellen 75
IV.8.3.1.2 CD8 positive T-Zellen 75
IV.8.3.2 B-Zellen (CD19+) 75
IV.8.3.3 NK-Zellen (CD16+) 76

IV.9 Immunglobulinsubstitutionstherapie 77

V. DISKUSSION 79

V.1 Datenerhebung 79
V.1.1 Patientenrekrutierung 79
V.1.2 Zuverlässigkeit der Diagnosestellung 80
V.1.2.1 Klinische Symptomatik 81
V.1.2.2 Therapieeinleitung 81
V.1.2.3 Verstorbene Patienten 81
V.1.3 Alters- und Geschlechterverteilung 83
V.1.4 Agammaglobulinämie-Patientinnen und Sek. CVID-Patienten 85

V.2 Anamnese der Patienten 87
V.2.1 Besondere pränatale Ereignisse 87
V.2.1.1 Auswirkungen der pränatalen Phase 88
V.2.1.2 Zwillingspaare 88
V.2.2 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft und der Stillzeit 89
V.2.3 Stillhäufigkeit und Stilldauer der Patienten 89
V.2.4 Ausschläge im Neugeborenenalter 90
V.2.5 Ekzeme 91
V.2.6 Wachstum und frühkindliche Entwicklung 91
V.2.7 Allergien und allergieähnliche Manifestationen 92
V.2.8 Familienanamnese 95
V.2.8.1 CVID bzw. Hypogammaglobulinämie in der Verwandtschaft 95
V.2.8.2 IgA-Mangel in der Verwandtschaft 97
V.2.8.3 Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft 97
V.2.8.4 Allergien und andere Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis in der Verwandtschaft 98
V.2.8.5 Sonstige Erkrankungen in der Verwandtschaft 99
V.2.8.6 Immundysregulation in der Familie der einzelnen Gruppen 99

V.3 Manifeste Erkrankungen 100
V.3.1 Bakterielle Infektionen 100
V.3.2 Chronische Lungenerkrankungen und Bronchiektasien 101
V.3.3 Autoimmunerkrankungen 103
V.3.4 Granulomatöse Erkrankungen 104
V.3.5 Lymphoproliferative Erkrankungen 106
V.3.6 Splenomegalie 107
V.3.7 Non-Hodgkin-Lymphome 108
V.3.8 Andere Neoplasien 108
V.3.9 Affektionen des gastrointestinalen Traktes (nicht-infektiös bedingt) 109
V.3.10 Arthritiden/ Arthralgien 110
V.3.11 CVID-Entwicklung aus einem selektiven IgA- oder isolierten IgM-Mangel 111
V.3.12 Koinzidenzen/ Mehrfachinzidenzen 111

V.4 Infektionen 111
V.4.1 Bakterielle Infektionen 111
V.4.1.1 Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes 112
V.4.1.1.1 Sinusitis 112
V.4.1.1.2 Otitis media 113
V.4.1.1.3 Bronchitis 113
V.4.1.1.4 Pneumonie 113
V.4.1.1.5 Pleuritis und Pleuraempyem 113
V.4.1.1.6 Erreger des Respirationstraktes 114
V.4.1.2 Infektionen des Gastrointestinaltraktes 114
V.4.1.3 Andere schwere Infektionen 115
V.4.1.3.1 Meningitis 115
V.4.1.3.2 Sepsis 115
V.4.1.4 Sonstige Infektionen 116
V.4.1.4.1 Pilzinfektionen 116
V.4.1.4.2 Hautinfektionen 116
V.4.1.4.3 Konjunktivitis 116
V.4.1.4.4 Infektionen des Urogenitaltraktes 117
V.4.2 Opportunistische Infektionen 117
V.4.3 Virale Infektionen 118
V.4.3.1 Infektiöse Mononukleose 118
V.4.3.2 Enterovirale Infektionen 118
V.4.3.3 Hepatitis C 118
V.4.3.4 Poliomyelitis 118
V.4.3.5 Varizelleninfektionen und Herpes Zoster 119
V.4.3.6 Andere Virusinfektionen 120

V.5 Autoimmunerkrankungen 122
V.5.1 Autoimmunhämatologische Erkrankungen 122
V.5.2 Aseptische Arthritis 123
V.5.3 Perniziöse Anämie 123
V.5.4 Weitere Autoimmunerkrankungen 123

V.6 Körperlicher Untersuchungsbefund und chirurgische Eingriffe 124
V.6.1 Chirurgische Eingriffe 124
V.6.2 Kleinwuchs und Dysmorphiestigmata 125

V.7 Laborparameter 125
V.7.1 Immunglobulinwerte 125
V.7.2 Blutbild und Differentialblutbild 126
V.7.2.1 Blutbild 126
V.7.2.2 Gesamtprotein 126

V.7.2.3 Differentialblutbild....126
V.7.3 Lymphozyten....126
V.7.3.1 B-Zelldefekte bei CVID....126
V.7.3.2 T-Zelldefekte bei CVID....127
V.7.3.3 Defekte von antigen-präsentierenden Zellen....127
V.7.3.4 Entwicklungsblockaden in der B-Zelldifferenzierung....127
V.7.3.5 CVID-Klassifikationen....127
V.7.3.6 Lymphozytendifferenzierung....128

V.8 Therapie....129
V.8.1 Immunglobulinsubstitutionstherapie....129
V.8.2 Neue Therapieansätze....130
V.8.3 Gentherapien....131
V.8.4 Supportive Therapie....131

V.9 Prognose....131

VI. ZUSAMMENFASSUNG....132

VII. LITERATURVERZEICHNIS....141

VIII. ANHANG....156

IX. DANKSAGUNG....165

X. LEBENSLAUF....166

I. Einleitung

Der variable Immundefekt oder common variable immunodeficiency syndrome (CVID) ist ein primärer Immundefekt mit einer Häufigkeit von ca. 1:25 000 - 50.000 in der westlichen Bevölkerung und ist somit der häufigste symptomatische primäre Immundefekt (79, 166, 187).
CVID wird nach internationalem Konsens definiert als ein signifikanter Mangel an IgG, sowie mindestens einer weiteren Immunglobulinklasse (IgA oder IgM), verbunden mit einer defizienten Bildung spezifischer Antikörper nach Antigenexposition (www.esid.org, (34, 182)).

CVID kann in jedem Lebensalter auftreten. Das Manifestationsalter hat jedoch zwei Häufigkeitsgipfel, zum einen zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr und zum anderen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (88, 166, 187). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Das klinische Krankheitsbild ist dominiert von wiederkehrenden bakteriellen Infektionen, Autoimmunerkrankungen und lymphoproliferativen Erkrankungen bzw. Neoplasien (166, 182). Somit stellt diese Erkrankung eine Herausforderung sowohl für den Pädiater als auch für den Internisten dar. Die Diagnosestellung und Therapie, sowie das rechtzeitige Erkennen und Eingreifen bei Komplikationen, um CVID-Patienten eine annähernd normale Lebens-erwartung und -Qualität zu ermöglichen, gestaltet sich bei dieser Patientenpopulation schwierig.
CVID wird als variabler Immundefekt bezeichnet, da zum einen in den meisten Fällen nicht klar ist, welche und wie viele Ursachen das Erkrankungsbild bestimmen, zum anderen auch die Manifestation dieses Immundefektes, sei es in Bezug auf das Erkrankungsalter, -Verlauf oder Schweregrad einer großen Variabilität unterliegt (78).

I.1 Diagnose und Bedeutung des Variablen Immundefekts (CVID)

I.1.1 Ätiologie

Der Entstehungsmechanismus von CVID ist in den meisten Fällen unbekannt. Diskutiert werden genetische Ursachen (s.u.), infektiologische Auslöser und diverse Umweltfaktoren (192), die vermutlich im Zusammenspiel zu einer bleibenden Hypogammaglobulinämie führen.

In den meisten Fällen handelt es sich um sporadische Fälle, jedoch sind bis zu 10% familiär bedingt mit einem autosomal dominanten bis autosomal rezessiven Vererbungsmuster (81, 82).

I.1.1.1 Genmutationen

Die molekulargenetischen Hintergründe des heterogenen und komplexen Krankheitsbildes CVID sind noch weitgehend ungeklärt. 2003 wurde erstmalig eine Mutation im ICOS-Gen (inducible costimulator on activated T cells) auf Chromosom 2q33 identifiziert, deren homozygotes Auftreten zum klinischen Bild eines CVID führt (81). Allerdings haben Feldstudien gezeigt, dass von dieser Mutation nur ein kleiner Teil (ca. 2%) der CVID-Patienten betroffen ist (166). 2005 wurden ursächliche Mutationen in den Genen für TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) und BAFF-Rezeptor (B-cell activating factor), sowie CD19 nachgewiesen (120, 165, 166). Im Gegensatz zum TACI-Defekt mit einer Prävalenz von 5-10% (165), sind die anderen Gendefekte eher selten (78).

I.1.1.2 Selektiver IgA-Mangel

Beim selektiven IgA-Mangel (SIgAD, selective IgA deficiency) haben Patienten einen erniedrigten Serum-IgA-Spiegel (IgA < 7mg/dl), jedoch normale Serumkonzentrationen für IgM und IgG und zeigen eine normale zellvermittelte Immunität (34).

Interessanterweise treten der selektive IgA-Mangel, in unseren Breitengraden der häufigste, wenn auch meist asymptomatische, primäre Immundefekt mit einer Prävalenz von 1: 600, und CVID häufig in den betroffenen Familien auf, was eine gemeinsame genetische Basis vermuten lässt (25, 166). Selektiver IgA-Mangel kann als inkomplette Form von CVID betrachtet werden, wobei lediglich die Synthese von IgA gestört ist (192). Auch wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich CVID in einzelnen Fällen aus einem IgA-Mangel entwickeln kann (88, 192).

Eine Minderheit der SIgAD-Patienten weist assoziierte immunologische Störungen auf, z.T. mit IgG-Subklassendefekt oder einer gestörten T-Zell-Funktion (179).

I.1.2 Diagnose des CVID

Der IgG-Spiegel bei CVID liegt definitionsgemäß mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches. Mitbetroffen sind auch das IgA und/ oder IgM (34).

Einige IgG-Subklassen sind bei CVID häufiger betroffen als andere mit nachfolgender Verteilung IgG4 > IgG2 > IgG1 > IgG3 (179).

Die Diagnose bei Kindern wird gestellt, wenn sie älter als zwei Jahre alt sind und eine Serum IgG-Konzentration unterhalb von zwei Standardabweichungen ihrer Altersgruppe aufweisen (34, 179). Die wichtigste Differentialdiagnose ist hierbei die transiente Hypogammaglobulinämie im Kindesalter.

Anhand der ESID- Kriterien (Europäische Gesellschaft für Immundefizienzsyndrome) kann die Diagnose CVID überprüft werden:

1.) Das Vorliegen eines CVID ist wahrscheinlich bei:

- einem signifikanten Immunglobulinmangel in zwei der drei Hauptklassen (IgG, IgM, IgA) und
- Krankheitsbeginn nach dem 2.Lebensjahr und
- Fehlen von Isohämagglutinen und/ oder unzureichende Immunantwort und
- Ausschluss spezifischer Ursachen einer sekundären Hypogammaglobulinämie (s. Tabelle 1)

2.) Das Vorliegen eines CVID ist möglich bei:

- einem signifikanten Immunglobulinmangel in einem der drei Hauptklassen (IgG, IgM, IgA) und
- Krankheitsbeginn nach dem 2.Lebensjahr und
- Fehlen von Isohämagglutinen und/ oder unzureichende Immunantwort und
- Ausschluss spezifischer Ursachen einer sekundären Hypogammaglobulinämie (s. Tabelle 1)

I.1.3 Differentialdiagnosen

Die Diagnose ist bei CVID als Ausschlussdiagnose zu stellen. Andere mögliche Ursachen einer Hypogammaglobulinämie infolge von Medikamenten, Infektionen oder Tumoren müssen erwogen und vor Diagnosestellung ausgeschlossen werden (182). Außerdem dürfen die Patienten innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung kein Lymphom entwickeln (Vgl. Tabelle 1) (179). Erschwert kann die Diagnose von Kindern unter zwei Jahren sein. Differentialdiagnostisch muss eine X-gekoppelte Agammaglobulinämie Typ Bruton, die Folge einer Mutation im Bruton-Tyrosin-Kinase-Gen ist, oder eine autosomal-rezessive Agammaglobulinämie erwogen werden mit fehlenden B-Zellen im peripheren Blut (<< 1% der Lymphozyten) (72, 182).

Weiterhin hilfreich zur Diagnosefindung ist die Durchführung von Antikörper-Titerbestimmungen gegenüber üblicherweise durchgeführten Impfungen wie Tetanus und Diphtherie oder Pneumokokken und/ oder *Hämophilus influenzae*. Hierbei zeigt sich eine reduzierte Antikörperbildung oder Antikörperpräsenz. Bei unklarer Situation empfiehlt es sich, eine Testimpfung durchzuführen und nach drei bis vier Wochen die Antikörperbildung zu messen (192). Hierbei wäre beim normalen Immunsystem ein vierfacher Anstieg des Antitetanus-Titers zu erwarten (182).
Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulation als nächsten Schritt, zeigt ein weitgehend normales Verteilungsmuster (184, 192), so dass die Frage aufkommt, welcher Schritt der Aktivierung zur Antikörperbildung von einem B-Lymphozyt zu einer reifen Plasmazelle gestört ist. Jedoch scheint CVID kein isoliertes Syndrom einer defekten Immunglobulinsekretion zu sein, sondern eher eine generalisierte Störung der Immunregulation, die funktionelle Abweichungen von sowohl B- und T-Zellen beinhalten kann (182).

I.1.4 Symptomatik

I.1.4.1 Bakterielle Infektionen

Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass bei CVID bakterielle Infektionen das Erkrankungsbild prägen. Zum größten Teil ist das untere und obere respiratorische System betroffen, insbesondere die Krankheitsbilder Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und Pneumonie kommen vor (9, 40, 43, 57, 90, 182, 187).

I.1.4.2 Opportunistische Infektionen

Bei T-Zell-Störungen dominieren opportunistische Infektionen mit intrazellulären bakteriellen und viralen Erregern. Jedoch auch bei CVID werden z.T. opportunistische Infektionen beobachtet wie z.B. rezidivierende schwere Herpes Zoster-Infektionen, *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Infektion der Lunge, Kryptokokkeninfektionen usw. (94, 192), deren Auftreten zusätzlich zu Störungen auf humoraler Ebene auch eine T-Zell-Abnormalität nahelegt (43, 182, 188).
Demnach besteht bei CVID-Patienten das Risiko aller möglichen Arten von Infektionen in allen denkbaren Lokalisationen (192).

I.1.4.3 Gastrointestinale Symptome

Der Gastrointestinaltrakt ist ebenfalls betroffen, jedoch haben die gastrointestinalen Symptome oft keinen infektiösen Auslöser als Ursache (94, 192).
Seltener, aber typischerweise neigen CVID-Patienten zu Parasiteninfektionen, wie *Giardia lamblia* und weniger zu bakteriellen Infektionen als Ursache einer Durchfallepisode. Der

Unterschied zu gesunden Patienten liegt in der Persistenz und Schwierigkeit diese Parasiten zu eradizieren. Andere typische Erreger sind Salmonellen, Shigellen, Yersinien und Campylobacter (182).
Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) scheint bei CVID erhöht zu sein (43, 94). Die klinische Symptomatik ähnelt der von immunkompetenten Patienten und kann eine infektiöse Colitis imitieren. Vor Diagnosestellung einer CED muss eine infektiöse Ursache ausgeschlossen sein, insbesondere wenn es um die Einleitung einer immunsupressiven Therapie geht (182).
Die nicht-infektiösen Manifestationen des Gastrointestinaltraktes bei CVID betreffen ca. 10% der Patienten (43, 182). Die klinische Symptomatik beinhaltet chronische Diarrhoe, Malabsorption und Eiweissverlustsyndrom. Die Histologie in diesen Fällen ähnelt bis auf einige Abweichungen der glutensensitiven Enteropathie (z.B. flache intestinale Villi, Kryptenverlust, keine Infiltration von Plasmazellen in der Lamina propria) (182, 192, 212).

I.1.4.4 Autoimmunerkrankungen

Bis zu 20% der CVID-Patienten entwickeln eine oder mehrere Autoimmunerkankungen (43, 94). Die hämolytische Anämie und die idiopathische thrombozytopenische Purpura mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten und Thrombozyten sind die häufigsten Manifestationen (207). Ebenfalls häufig ist die perniziöse Anämie. Im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten mit perniziöser Anämie, sind diese Patienten jünger und haben keine nachweisbaren Antikörper gegen Parietalzellen oder Intrinsic Faktor (132, 201, 219).
Andere typische Erkrankungen sind autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, M. Addison, Diabetes mellitus, Primär biliäre Zirrhose, Alopezia totalis, Guillan Barre Syndrom, rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes, Polymyositis und Sicca Syndrom (35, 43, 90, 93).
Dies impliziert, dass CVID nicht nur ein Immundefekt ist, sondern auch eine abnorme Immunregulation beinhaltet (182, 207, 211). Letztlich sind CVID-Patienten vielleicht auch nicht in der Lage eine Autoimmunreaktion ausreichend zu unterbinden (192, 211).

I.1.4.5 Neoplasien

CVID-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Neoplasie (43, 48, 94, 126). Gründe hierfür könnten eine fehlerhafte immunologische Kontrolle oder eine Assoziation mit chronischen Virusinfekten und proliferativen Zuständen, welche die Möglichkeit von multiplen Genmutationen erhöhen und für ein neoplastisches Geschehen prädisponieren (192).

Ungefähr 30% der Patienten weisen benigne lymphoproliferative Manifestationen mit Splenomegalie und/ oder diffuser Lymphadenopathie auf. Histologisch handelt es sich hierbei teilweise um eine reaktive follikuläre Hyperplasie, andererseits um eine atypische reaktive lymphoide Hyperplasie. Letzteres kann mit einem malignen Lymphom verwechselt, jedoch mittels immunhistochemischer Untersuchungen differenziert werden (168).

I.1.4.6 Granulomatöse Manifestationen

Bei CVID tritt gelegentlich ein sarkoidoseähnliches Bild mit nichtverkäsenden Granulomen in multiplen Organen u.a. in der Lunge, Lymphknoten, Haut, Knochenmark und in der Leber auf (62, 94, 124). Die Ätiologie ist unklar; zum einen wird eine T-Zell-Abnormalität bei diesen Patienten diskutiert, zum anderen wird von einer Assoziation mit speziellen Tumor-Nekrose-Faktor- und Lymphotoxin-(alpha) Genpolymorphismus berichtet (124, 135). Eine autoimmune Grundlage wird ebenfalls diskutiert, da das Auftreten der Granulome sowohl mit T-Zell-Abnormalitäten, als auch mit anderen Autoimmunmanifestationen einhergeht (124).

I.1.4.7 Arthritis

Eine weitere mögliche klinische Manifestation ist das Auftreten von Arthritiden (89). Hierbei ist, v.a. bei nicht Immunglobulin substituierten Patienten, eine Infektion mit bekapselten Bakterien, aber auch mit Mycoplasmen, als Ursache möglich (94, 101, 189). Häufiger ist jedoch eine aseptische, nondestruktive Form mit asymmetrischem Befall, v.a. der großen Gelenke, die gut auf eine Immunglobulinsubstitutionstherapie anspricht (19, 65, 101, 213).
Die Inzidenz von Rheumatoider Arthritis ist bei CVID erhöht (43, 182).

I.1.5 Immunglobulinsubstitutionstherapie

Während eine adäquate Immunglobulinsubstitutionstherapie vor rekurrenten Infektionen schützt (5, 27, 153, 154, 158), scheint sie keinen oder nur bedingten Einfluss auf die Ausbildung einer Autoimmunerkrankung oder eines neoplastischen Geschehens zu haben (43, 48, 192, 207). Auch sind die oben erwähnten viralen und opportunistischen Infektionen außerhalb der therapeutischen Reichweite einer Substitutionstherapie (43, 94, 192).
Die Entscheidung zur Immunglobulinsubstitutionstherapie sollte sowohl abhängig gemacht werden von der Häufigkeit und Schwere der rezidivierenden Infektionen, als auch von der Unfähigkeit einer ausreichenden Immunabwehr. Zweitrangig ist die Höhe der Immunglobulinserumkonzentrationen (182). Als Standardtherapie wird eine intravenöse oder subcutane Verabreichung von Immunglobulinpräparaten empfohlen (22, 73, 74, 87, 148, 182, 195).

II. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Während die oben aufgeführten Erkenntnisse weitgehend bekannt sind und sich größtenteils auf den „late-onset“ CVID-Patienten beziehen, möchte ich in dieser Arbeit „early-onset“ Patienten (unter 18 Jahren) vorstellen und einen Vergleich der beiden Gruppen anstellen. Dementsprechend wirft diese Arbeit ein besonderes Augenmerk auf den Zeitraum der Geburt bis zur klinischen Manifestation dieses Immundefektes, um Auffälligkeiten in Wachstum und Entwicklung der Kinder zu hinterfragen.

Weitere Vergleiche werden mit sekundären CVID- und Agammaglobulinämie-Patienten (außer Morbus Bruton) angestellt und erörtert; inwiefern sich die klinische Symptomatik und die daraus resultierenden Komplikationen vom primären CVID unterscheiden oder ob es sich um ähnliche Manifestationen handelt. In diesem Zusammenhang soll auch die Zuverlässigkeit der Diagnose in Abgrenzung zu anderen Formen von primären oder sekundären Immundefekten überprüft werden, sowie die Dauer zwischen ersten typischen Symptomen und Diagnosestellung und inwieweit hierdurch eine Konsequenz bezüglich der Therapie und der Prognose gestellt werden kann.

Ferner beschäftigt sich meine Arbeit mit der Frage nach allergieähnlichen Erscheinungen bei CVID-Patienten als Ausdruck einer gestörten Immunregulation.
Außerdem wird in der vorliegenden Arbeit die Frage, ob bestimmte Erkrankungen in der Familie der Patienten gehäuft auftreten oder gar eine Immundysregulation, sei es in Bezug auf Allergien, Autoimmunerkrankungen oder speziell einem Immundefekt wie selektiver IgA-Mangel, sich bei den Familienmitgliedern abzeichnet, erörtert.

III. Patienten und Methodik

III.1 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 1980 bis 2000 wurden alle Patienten mit unklarer Hypogammaglobulinämie, die sich konsiliarisch in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellten, registriert. Jeder Patient wurde anhand einer Akte erfasst, die u.a. Arztbriefe, Laborwerte mit Immunglobulinspiegel und Bestimmung der IgG-Subklassen, sowie immunologische Test, wie z.B. Lymphozytendifferenzierung, Granulozyten-Stimulationstest und Ergebnisse von Testimpfungen mit Tetanus und Diphterie enthielt. Lediglich ein geringer Teil dieser Patienten wurde in der Immundefektambulanz weiter behandelt. Die Betreuung des Großteils der Patienten erfolgte heimatnah in ganz Deutschland.

III.1.1 Kontaktaufnahme zu den Patienten und deren behandelnden Ärzten

Alle Patienten, sowie betreuende Hausärzte oder Kliniken wurden im Zeitraum von 2002 bis 2005 angeschrieben (s. Anhang) und über Art und Ablauf der Studie, anhand einer standardisierten telefonischen Patientenbefragung mit Themen wie kindlicher Entwicklung, Infektionen, Allergien sowie der Frage nach anderen betroffenen Familienmitgliedern, informiert. Die Teilnahme an der Studie setzte eine Einverständniserklärung der Patienten oder bei Kindern, deren Eltern voraus. Die Adresse wurden aus Arztbriefen der Patientenakte entnommen und ggf. auf Anfrage beim Einwohnermeldeamt aktualisiert. Die Telefonnummer wurde, sofern sie in der Patientenakte nicht notiert war, mithilfe der Telefonauskunft recherchiert.

III.2 Erfassung der klinischen Daten

III.2.1 Fragebogen

Die Erfassung der klinischen Daten erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang), der folgende Themenbereiche enthielt:

- Patientendaten
- Anamnese
- Allergien
- Autoimmunerkrankungen
- bakterielle und virale Infektionen
- körperlicher Befund
- Therapie
- Laborparameter
- pathologische und histopathologische Befunde

III.2.2 Ablauf

Initial wurde jeder Patientenakte ein Fragebogen zugeordnet und die enthaltenen Daten ausgearbeitet. Im telefonischen Patienteninterview wurde der Erhebungsbogen systematisch abgefragt. Anschließend wurden telefonisch die Daten mithilfe des betreuenden Arztes vervollständigt und ggf. notwendige weitere Unterlagen angefordert. Zur elektronischen Datenverarbeitung und statistischen Analyse wurden die Daten pseudonymisiert, so dass eine Zuordnung zum Patienten nur dem behandelndem Arzt möglich war.

III.3 Aufnahmekriterien

CVID ist eine Ausschlussdiagnose. Dementsprechend waren die Aufnahmekriterien erfüllt, wenn alle anderen Ursachen einer Hypogammaglobulinämie ausgeschlossen werden konnten:

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

Differentialdiagnosen bei CVID	
Primäre Immundefektsyndrome	X-linked Agammaglobulinämie Autosomal-rez. Agammaglobulinämie Transiente Hypogammaglobulinämie Severe combined immunodeficiencies X-linked lymphoproliferative disorder (EBV assoz.) Hyper IgM Immunodeficiency TranscobalaminII deficiency& Hypogammaglobulinämie
Chromosomale Anomalien	Chromosome 18q-Syndrom Monosomie 4p- (Wolf-Hirschhorn-Syndrom) Monosomie 22 Trisomie 8 Trisomie 21
Infektionen	Human immunodeficiency virus (HIV) Kongenitale Infektion mit Röteln Kongenitale Infektion mit CMV Kongenitale Infektion mit Toxoplasmose Ebstein-Barr Virus
Neoplasien	CLL NHL Andere B-Zelllymphome Multiples Myelom Immundefekt bei Thymom
Medikamente	Sulfazalazine Hydantoin Carbamazepine Levamisole Gold Chloroquine Penicillamine

	Cyclophosphamide Phenytoine Zytotoxische Medikamente Hochdosiskortikosteriodbehandlung
Systemische Störungen	Nephrotisches Syndrom Eiweissverlustsyndrom

Einschlusskriterien:

Aufgenommen wurden alle Patienten mit:

- Hypogammagloulinämie < 550 mg/dl bzw. altersabhängige Reduktion der Immunglobuline unterhalb von zwei Standardabweichungen
- Vorhandensein von B-Lymphozyten
- Fehlende oder gestörte Impfantikörperbildung
- Mindestalter bei Diagnosestellung 2 Jahre

III.4 Statistik

Alle statistischen Berechnungen, sowie die Darstellung der Tabellen und Graphiken wurden mit den Programmen SPSS 15.0 ® und Microsoft Excel ® durchgeführt.

Zu allen Mittelwerten wurde die Standardabweichung und die Spannweite (Bereich) angegeben. Die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den vier Gruppen (early-onset, late-onset, sek. CVID-Patienten und Agammaglobulinämie-Patientinnen) erfolgte bei nominalen Daten mittels des exakten Tests von Fisher. Der Kruskal-Wallis-H-Test erfolgte zur Analyse von metrischen Daten. Die Angabe des p-Wertes bezieht sich hierbei auf den Vergleich aller vier Gruppen. Beim paarweisen Vergleich von Gruppen wurde diese vor oder nach dem p-Wert in Klammern gesetzt, angegeben, z.B. p(early-, late-onset). Das Signifikanzniveau betrug in allen Fällen 0,05.

IV. Ergebnisse

IV.1 Datenerhebung

In die Studie wurden insgesamt 126 Patienten aufgenommen, die sich im Zeitraum von 1980 bis 2000 in der Immundefektambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital mit unklarer Hypogammaglobulinämie vorstellten.
Von diesen Patienten wurden 50 (39,7%) wegen in Tabelle 2 aufgezeigten Gründen aus der Auswertung ausgeschlossen:

Tabelle 2: Gründe für den Ausschluss von Patienten

Aufgenommene Patienten n = 126		
Ausschluss n = 50	**Gründe für Ausschluss**	Ergänzungen
8	**Ungesicherte Diagnose**	
	8	fehlende Dokumentation/ ungenügende Information (z.B. keine Arztbriefe, keine Adresse)
3	**keine Teilnahme**	
	3	Teilnahme abgelehnt
14	**Diagnosekriterien CVID nicht erfüllt**	
	10	keine Hypogammaglobulinämie
	4	suffiziente Impfantikörperbildung
13	**Andere Ursachen einer Hypogammaglobulinämie**	
	7	Transiente Hypogammaglobulinämie
	1	IgG-Subklassendefekt
	2	Selektiver IgA-Mangel
	1	Agammaglobulinämie bei fortgeschrittenem B-CLL (verstorben)
	2	ICF-Syndrom
7	**Sek. CVID**	
	1	M.Hodgkin
	1	ALL
	1	Thymom
	4	DD medikamentös verursacht (Methotrexat, Metamizol, Carbamazepin, Phenytoin
5	**Agammaglobulinämie (B-Zellen < 1%) außer M. Bruton**	weibliche Patienten, kein NPL
Auswertbar n = 76		

Bei den verbliebenen 76 Patienten (60,3%) konnte die Diagnose CVID gestellt werden.
Diese 76 Patienten, die 5 Agammaglobulinämie-Patientinnen und die 7 Sekundären CVID-Patienten wurden in dieser Arbeit ausgewertet.

IV.1.1 Telefonische Interviews

Tabelle 3: Patienteninterview

Patienteninterview:	Anzahl:	Telefonat mit:
Aufgenommene Patienten (76)	**64** (84,2%)	
	41	Patient
	17	Mutter
	2	Vater
	1	Großvater ms.
	1	Ehemann
	2	Ehefrau
	12	*kein Interview*
Ausgeschlossene Patienten (50)	**37** (74%)	
	13	*kein Interview*
Gesamtkollektiv (126)	**101 (80,2%)**	

Bei einem ursprünglichen Patientenkollektiv von 126 wurden insgesamt 101 telefonische Patientenbefragungen durchgeführt.
Von den 76 CVID-Patienten konnten 64 Interviews (84,2%) durchgeführt werden.
Bei den verstorbenen Patienten wurden die Telefonate mit den Familienangehörigen durchgeführt, auch im Falle der minderjährigen Patienten.

Tabelle 4: Arztinterview

Arztinterview	Anzahl:
Aufgenommene Patienten (76)	
Telefonat	**62** (81,6%)
kein Interview	*14*
Ausgeschlossene Patienten (50)	
Telefonat	**31** (62%)
kein Interview	*19*
Gesamtkollektiv (126)	**93 (73,8%)**

93 Telefonate wurden mit den behandelnden Ärzten vorgenommen, wobei sich der Anteil der Arztinterviews, bezogen auf die aufgenommenen Studienteilnehmer, bei 62 (81,6%) belief.

IV.1.2 Zuverlässigkeit der Diagnosestellung

Nach laborchemischer Feststellung einer Hypogammaglobulinämie wurde bei 57 (75%, nachfolgend als Gruppe A bezeichnet) von 76 Patienten innerhalb eines Jahres die Diagnose CVID festgestellt. 13 dieser 57 Patienten wurden regelmäßig in der Immundefektambulanz betreut.
Die übrigen 19 Patienten wurden mit einer deskriptiven Diagnose eines Antikörpermangelsyndroms geführt, von denen bei 14 Patienten (18,4%, nachfolgend Gruppe B) im Mittel nach 7,3 ± 5,3 (Bereich 2 - 16) Jahren eine Anpassung der Diagnose als variablen Immundefekt erfolgte. Die restlichen 5 Patienten (6,6%) werden als Gruppe C bezeichnet und erhielten die Diagnose CVID mit Beginn der Studie (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Zeitraum der Diagnosestellung nach laborchemischer Feststellung einer Hypogammaglobulinämie in den Gruppen A, B und C

Diagnosestellung nach laborchemischer Feststellung einer Hypogammaglobulinämie		
Zeitraum	**Anzahl der Patienten (76)**	**Gesamt (%)**
innerhalb eines Jahres **(Gruppe A)**	57	75
mehr als ein Jahr **(Gruppe B)**	14	18,4
Im Mittel 7,3 Jahre (SD ± 5,3, Bereich 2 – 16)		
lediglich deskriptive Diagnose **(Gruppe C)**	5	6,6
(z.B. Antikörpermangelsyndrom)		

Anm.: Gesamt (%) = % der Gesamtzahl

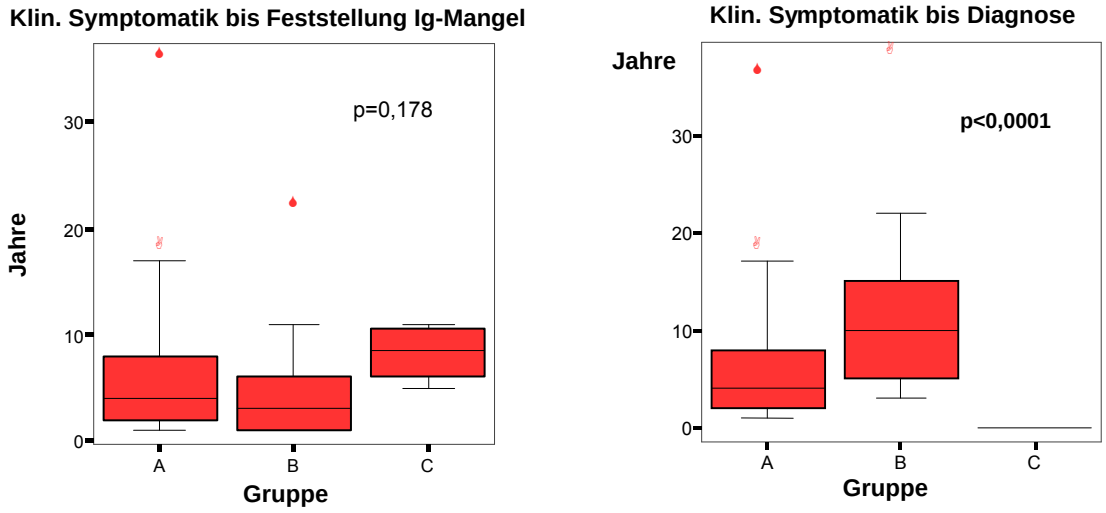
IV.1.2.1 Klinische Symptomatik bis Diagnosestellung

Tabelle 6: Klinische Auffälligkeit bis Diagnosestellung in den einzelnen Gruppen

Mittlere Zeit (in Jahren ± SD, Bereich) von	alle 76 Patienten	Gruppe A (57 Patienten)	Gruppe B (14 Patienten)	Gruppe C (5 Patienten)
Feststellung einer Hypogammaglobulinämie bis Diagnosestellung	2,1 ± 3,3 (Bereich 0 - 16)	1 ± 0 (Bereich 1 - 1)	7,3 ± 5,3 (Bereich 2 - 16)	0
klin. Symptomen bis Diagnosestellung	6,7 ± 7,3 (Bereich 0 - 38)	5,9 ± 6,1 (Bereich 1 - 36)	12,4 ± 9,5 (Bereich 3 - 38)	0
klin. Symptomen bis Feststellung eines Immunglobulinmangels	5,9 ± 5,9 (Bereich 1 - 36)	5,8 ± 6,1 (Bereich 1 - 36)	5,2 ± 5,9 (Bereich 1 - 22)	8,3 ± 2,8 (Bereich 5 - 11)

Die Tabelle 6 und die Graphiken 1 geben den mittleren Zeitraum zwischen dem Auftreten von ersten klinischen Symptomen und dem laborchemischen Nachweis eines Immunglobulinmangels bzw. dem Zeitpunkt der Diagnose des Immundefektes, sowie den mittleren Zeitraum zwischen Feststellung des Immunglobulinmangels und Diagnosestellung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen wieder.

Graphiken 1:



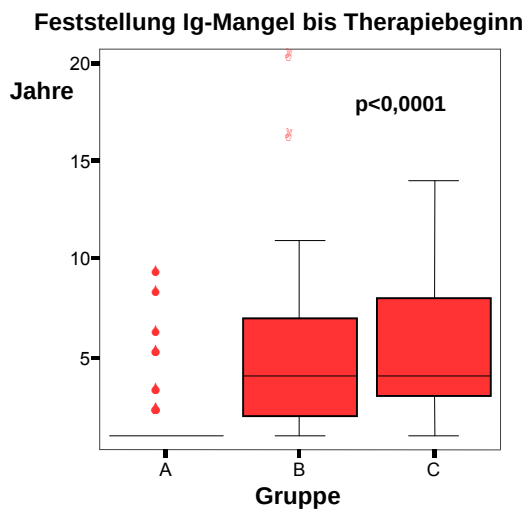
IV.1.2.2 Therapieeinleitung

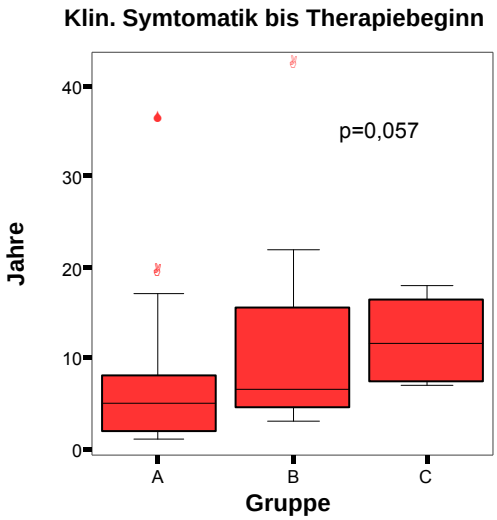
Tabelle 7: Mittlere Zeit zwischen Feststellung einer laborchemischen Hypogammaglobulinämie bis Therapiebeginn in den einzelnen Gruppen

Feststellung einer Hypogammaglobulinämie bis Therapiebeginn	
Gruppe	**Mittlere Zeit (Jahre ± SD, Bereich)**
Gesamtkollektiv (alle 76 Patienten)	2,9 ± 3,8 (Bereich 1 - 20)
A (57 Patienten)	1,8 ± 1,8 (Bereich 1 - 9)
B (14 Patienten)	6,2 ± 6,1 (Bereich 1 - 20)
C (5 Patienten)	6 ± 5,1 (Bereich 1 - 14)

Tabelle 7 zeigt auf, wie viele Jahre im Mittel im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen zwischen Feststellung eines laborchemischen Immunglobulinmagels vergingen bis eine Immunglobulinsubstitutionstherapie eingeleitet wurde.

Graphiken 2:





IV.1.2.3 Verstorbene Patienten

Bei Studieneinleitung waren 13 CVID-Patienten in der Teilnehmergruppe und 5 Patienten in der Ausschlussgruppe verstorben. Die Altergrenzen liegen zwischen 7 und 54 Jahren (mittleres Todesalter 30,4 ± 14,3 Jahre), s. Tabelle 8. Die Mortalität liegt bei unserer Patientenkohorte bei 17,1%. Von den verstorbenen Patienten waren 4 Frauen und 9 Männer, davon 7 early-onset und 6 late-onset CVID Patienten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Todes war bei den Männern höher (33 ± 14, Bereich 14 - 54 Jahre) als bei den Frauen (24,5 ± 15,3, Bereich 7 - 44 Jahre), (p = 0,440). Das mittlere Todesalter der verstorbenen early-

onset Patienten lag bei 19 ± 6,9 (Bereich 7 - 27) Jahren und bei den verstorbenen late-onset Patienten bei 43,7 ± 6,4 (Bereich 34 - 54) Jahren (p = 0,003).
In der Gruppe A war das mittlere Todesalter bei 30,3 ± 13,4 (Bereich 7 - 45) Jahren, in der Gruppe B bei 18,3 ± 3,8 (Bereich 14 - 21) Jahren und in der Gruppe C bei 49 ± 7,1 (Bereich 44 - 54) Jahren (p = 0,064).

Tabelle 8: Mittleres Alter der verstorbenen Patienten

Verstorbene Patienten	Mittleres Alter zum Todeszeitpunkt (Jahre ± SD, Bereich)
alle 13 Patienten (p=0,003)	**30,4 ± 14,3 (Bereich 7 - 54)**
early onset (7 Pat.)	19 ± 6,9 (Bereich 7 - 27)
late onset (6 Pat.)	43,7 ± 6,4 (Bereich 34 - 54)
Gruppe A (8 Pat.)	**30,3 ± 13,4 (Bereich 7 - 45)**
early onset (4 Pat.)	19,5 ± 9,3 (Bereich 7 - 27)
late onset (4 Pat.)	41 ± 4,8 (Bereich 34 - 45)
Gruppe B (3 Pat.)	
early onset (3 Pat.)	18,3 ± 3,8 (Bereich 14 - 21)
Gruppe C (2 Pat.)	
late onset (2 Pat.)	49 ± 7,1 (Bereich 44 - 54)
Frauen (4 Pat.)	**24,5 ± 15,3 (Bereich 7 - 44)**
early onset (3 Pat.)	18 ± 9,8 (Bereich 7 - 26)
late onset (1 Pat.)	44 ± 0 (Bereich 44)
Männer (9 Pat.)	**33 ± 14 (Bereich 14 - 54)**
early onset (4 Pat.)	19,8 ± 5,4 (Bereich 14 - 27)
late onset (5 Pat.)	43,6 ± 7,2 (Bereich 34 - 54)

(Gruppen A,B,C): p = 0,064; (Männer, Frauen): p = 0,440

Die Haupttodesursache war eine Infektion (Pneumonie, Sepsis). Eine andere wichtige Ursache war Tod infolge einer kardialen Dekompensation (nicht näher bezeichnet).

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Therapiebeginn bei Erstdiagnose CVID, Therapiedauer zum Zeitpunkt des Todes und Todesursache

Gruppe	Jahre zwischen		Therapiedauer zum Zeitpunkt des Todes	Todesursache
	klin. Auffälligkeit und Diagnose	Diagnose und Therapiebeginn		
A	9	1	2 Monate	Suizid
A	2	1	keine Therapie	nicht bekannt
A	10	1	5 Jahre	Pneumonie mit Rechtsherzdekompensation
A	nicht bekannt	keine Therapie	keine Therapie	nicht bekannt
A	17	1	keine Therapie	foudroyante Pneumonie
A	6	1	1 Jahr	Sepsis
A	4	keine Therapie	keine Therapie	Sepsis
A	2	2	14 Jahre	Sepsis
B	10	1	6 Jahre	Sepsis, akute kardiale Dekompensation
B	15	1	5 Jahre	Pumpversagen n.n.b.
B	1	1	4 Jahre	terminale intracerebrale Blutung
C	11	4	2 Jahre	Pumpversagen n.n.b.
C	nicht auffällig	15	1 Jahr	Pneumonie

Anm.: In der Gruppe C handelt es sich nicht um die Diagnose CVID, sondern um den Zeitpunkt der Feststellung der Hypogammaglobulinämie.

In der Gruppe A beging ein Patient nach Diagnosestellung Selbstmord und zwei Patienten hatten nach Diagnosestellung keine Therapieeinleitung.
Zum Zeitpunkt des Todes hatten insgesamt 4 Patienten keine Immunglobulin-substitutionstherapie. Diese 4 Patienten sind alle der Gruppe A zugehörig.
4 der 7 Patienten, die an den Folgen einer Infektion verstorben sind, hatten zum Zeitpunkt des Todes entweder keine oder seit einem Jahr eine Immunglobulinsubstitutionsbehandlung (s. Tabelle 9).

Tabelle 10: Mittlere Zeit zwischen Feststellung einer Hypogammaglobulinämie und Therapieeinleitung, Therapieeinleitung und Tod, sowie Hypogammaglobulinämie und Tod bei den 13 verstorbenen Patienten in den einzelnen Gruppen

Mittlere Zeit (in Jahren ± SD, Bereich) zwischen	**Verstorbene Patienten (13 Pat.) Gruppe**		
	A (8 Pat.)	**B (3 Pat.)**	**C (2 Pat.)**
Hypogammaglobulinämie und Tod (p=0,455)	6,8 ± 5,2 (Bereich 1 - 16)	10,7 ± 5,7 (Bereich 6 - 17)	11 ± 7,1 (Bereich 6 - 16)
Hypogammaglobulinämie und Therapieeinleitung (p=0,074)	1,2 ± 0,4 (Bereich 1 - 2)	2,3 ± 2,3 (Bereich 1 - 5)	9 ± 7,1 (Bereich 4 - 14)
Therapieeinleitung und Tod (p=0,292)	7 ± 5,1 (Bereich 1 - 14)	9 ± 7 (Bereich 4 - 17)	2 ± 0 (Bereich 2 - 2)
Therapiedauer bis zum Todeszeitpunkt (p=0,161)	5,1 ± 6,3 (Bereich 0,2 - 14)	5 ± 1 (Bereich 4 - 6)	1,5 ± 0,7 (Bereich 1 - 2)

Tabelle 10 zeigt die mittlere Zeitspanne zwischen Feststellung des Immunglobulinmangels und Einleitung einer Immunglobulinsubstitutionstherapie bzw. Zeitpunkt des Todes, die mittlere Zeitspanne zwischen Therapieinleitung und Todeszeitpunkt, sowie die effektive Therapiedauer bis zum Tod von den verstorbenen Patienten in den einzelnen Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

Verstorbene Patienten litten signifikant häufig an einer Bronchitis (10 von 13 Patienten, $p = 0,031$) bzw. chronischer Bronchitis (9 von 13 Patienten, $p = 0,049$). Chronische Diarrhoe war signifikant assoziiert mit verstorbenen Patienten ($p = 0,003$), d.h. von insgesamt 15 Patienten mit chronischer Diarrhoe sind 6 von insgesamt 13 Patienten verstorben. Dystrophie bzw. Kachexie war ebenfalls signifikant assoziiert mit verstorbenen Patienten ($p < 0,0001$), d.h. von insgesamt 10 Patienten mit einer Dystrophie bzw. Kachexie sind 7 Patienten verstorben. Chirurgische Eingriffe (jeglicher Art) waren bei verstorbenen Patienten signifikant häufig notwendig (9 von 13 Patienten, $p = 0,040$).

Tabelle 11: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei verstorbenen Patienten (Vgl. Kapitel IV.4, sowie Tabelle 30)

Zusammenhang von verstorbenen Patienten mit	
schweren oder rekurrenten Infektionen	p = 0,251
Pneumonien	p = 0,348
Bronchitiden	**p = 0,031**
chronischer Bronchitis	**p = 0,049**
Sinusitiden	p = 0,471
chronischen Lungenerkrankung	p = 0,556
Bronchiektasien	p = 0,436
Autoimmunerkrankungen	p = 0,791
Allergien	p = 0,700
verzögertem Wachstum/ frühkindliche Entwicklung	p = 0,154
chronische Diarrhoe	**p = 0,003**
Dystrophie/ Kachexie	**p < 0,0001**
chronischer Gastritis	p = 0,162
Splenomegalie	p = 0,112
lymphofollikulärer Hyperplasie	p = 0,380
Lymphadenopathie Syndrom	p = 0,338
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,217
NHL	p = 0,555
Stillhäufigkeit	p = 0,783
Chirurgische Eingriffe	**p = 0,040**
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,287
B-Zellzahl bei Diagnose	p = 0,875
Klin. Auffälligkeit seit Geburt	p = 0,094

IgG-Spiegel verstorbene Pat. vs. lebende: 161mg/dl ± 136mg/dl vs. 200mg/dl ± 164mg/dl
B-Zellzahl verstorbene Pat. vs. lebende: 10,5% ± 9,3% vs. 9,8% ± 7%

IV.2 Patientenkollektiv

IV.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Tabelle 12: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv, sowie in beiden Gruppen early- und late-onset-CVID

	76 CVID-Pat.	34 early-onset	42 late-onset
Männer	39 (51,3%)	21 (61,8%)	18 (42,9%)
Frauen	37 (48,7%)	13 (38,2%)	24 (57,1%)

Aus dem Kollektiv von 76 Patienten ergaben sich anteilig 42 late-onset und 34 early-onset CVID-Patienten. Die Altersverteilung bei Diagnosestellung lag zwischen 2 und 64 Jahren.

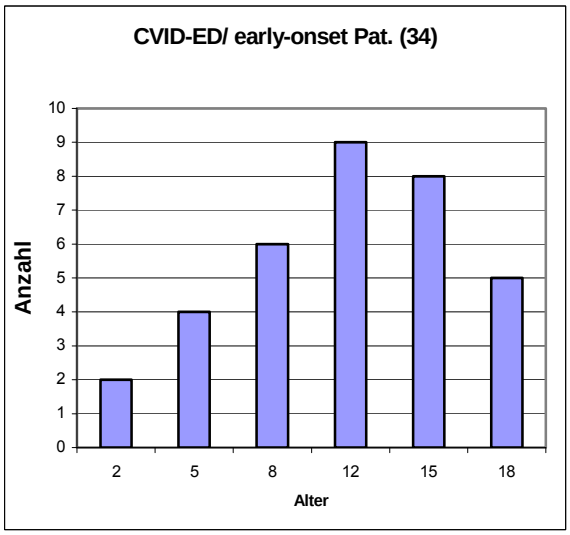
Tabelle 13: Mittleres Alter bei Erstdiagnose und Zeitpunkt der klinischen Auffälligkeit in den einzelnen Onset-Gruppen

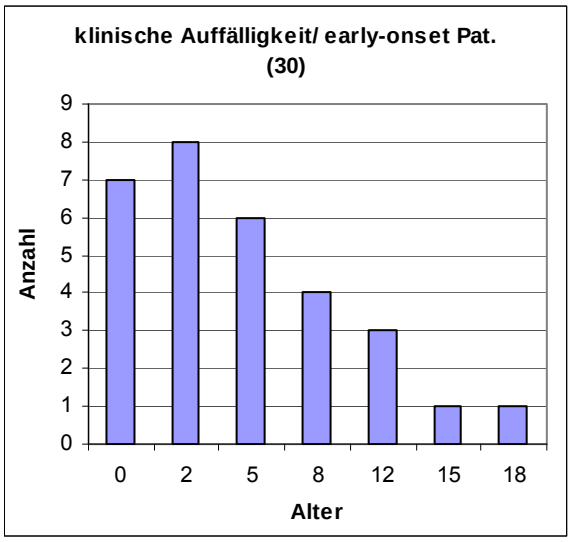
	Alter (Jahre ± SD, Bereich)		**Patientenanzahl (%)**		
	ED CVID	klinischer Auffälligkeit	"von Geburt an klinisch auffällig"	"klinisch nicht auffällig"	"klinische Auffälligkeit nicht eruierbar"
Gesamt CVID (76 Pat.)	**23,5 ± 14,8 (Bereich 2 - 64)**	**16,6 ± 15,8 (Bereich 0 - 63)**	**7 (9,2%)**	**7 (9,2%)**	**4 (5,3%)**
Männer (39 Pat.)	21,4 ± 13,8 (Bereich 2 - 64)	14,1 ± 14,2 (Bereich 0 - 63)	3 (3,9%)	5 (6,6%)	2 (2,6%)
Frauen (37 Pat.)	25,7 ± 15,6 (Bereich 2 - 61)	19 ± 17 (Bereich 0 - 57)	4 (5,3%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
p (Männer, Frauen)	0,423	0,340			
early-onset (34 Pat.)	**10,3 ± 4,7 (Bereich 2 - 18)**	**4,2 ± 4,5 (Bereich 0 - 16)**	7	3	1
Männer (21 Pat.)	11,4 ± 4,8 (Bereich 2 - 18)	4,6 ± 4,8 (Bereich 0 - 16)	3	2	1
Frauen (13 Pat.)	8,6 ± 4,1 (Bereich 2 - 15)	3,6 ± 4,2 (Bereich 0 - 14)	4	1	0
p (Männer, Frauen)	0,064	0,669			
late-onset (42 Pat.)	**34,2 ± 11 (Bereich 19 - 64)**	**27,2 ± 14,1 (Bereich 3 - 63)**	0	4	3
Männer (18 Pat.)	33,2 ± 11,4 (Bereich 19 - 64)	26,3 ± 12,9 (Bereich 11 - 63)	0	3	1
Frauen (24 Pat.)	35 ± 10,9 (Bereich 21 - 61)	27,9 ± 15,1 (Bereich 3 - 57)	0	1	2
p (Männer, Frauen)	0,576	0,522			

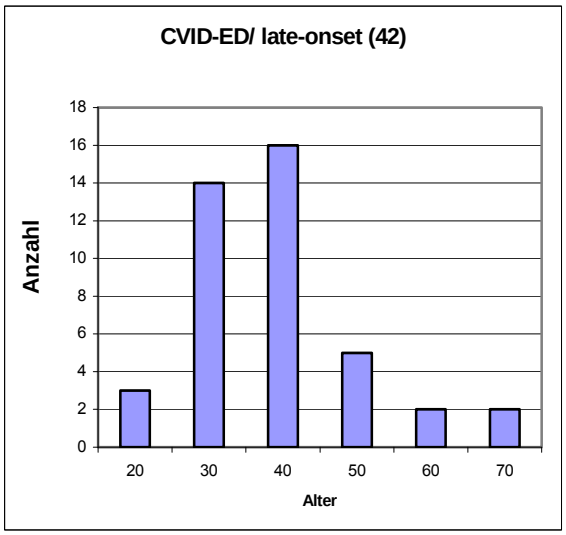
ED CVID: (early-, late-onset): p < 0,0001; klinische Auffälligkeit: (early-, late-onset): p < 0,0001
Klin. Auffälligkeit seit Geburt: (early-, late-onset): p = 0,018
Klin. Auffälligkeit seit Geburt (Männer, Frauen): p = 0,280

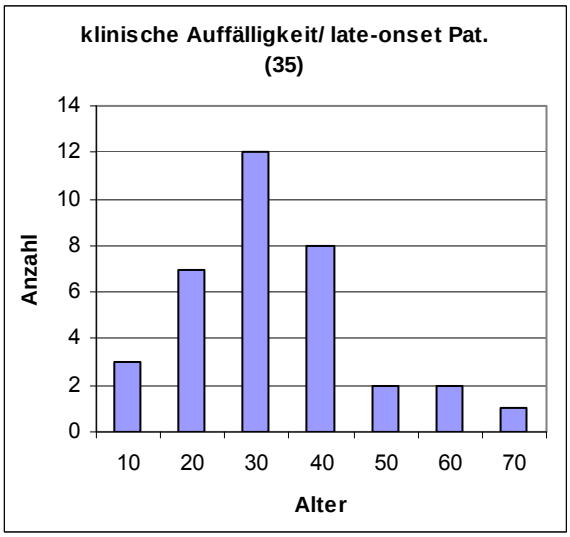
Das mittlere Alter bei Diagnosestellung des Variablen Immundefektes lag in der Gesamtkohorte bei 23,5 ± 14,8 (Bereich 2 - 64) Jahren. Das mittlere Alter bei Auftreten der klinischen Symptome lag bei 16, 6 ± 15,8 (Bereich 0 - 63) Jahren. Bei 7 Patienten wurde angegeben „von Geburt an klinisch auffällig“ und 7 Patienten berichteten bei Diagnosestellung „nicht klinisch auffällig“ gewesen zu sein (initial „laborchemische Zufallsdiagnose“ in der Serumelektrophorese). Bei 4 Patienten war eine klinische Auffälligkeit retrospektiv nicht zu eruieren (s. Tabelle 13). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bzgl. Zeitpunkt der Erstdiagnose oder klinischer Auffälligkeit.

Graphiken 3: Alter bei Diagnosestellung und Alter bei klinischer Auffälligkeit verglichen zwischen early- und late-onset Patienten

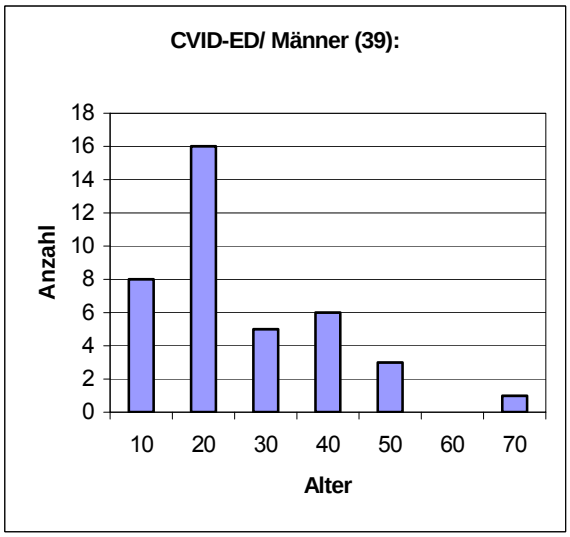


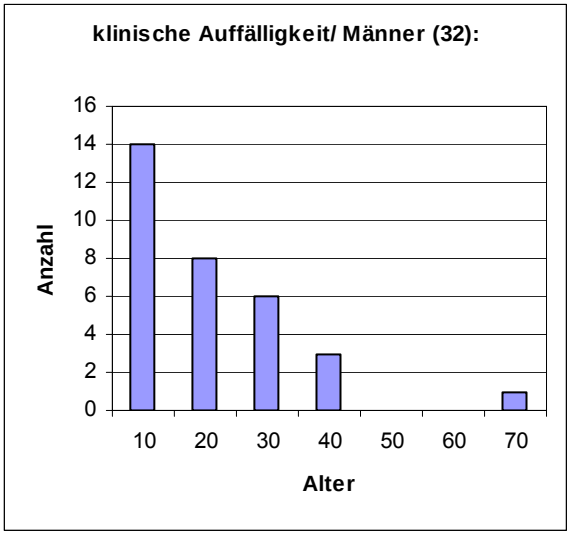


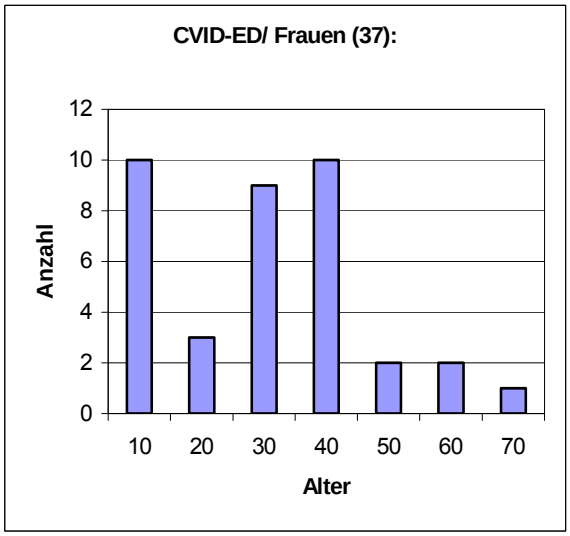


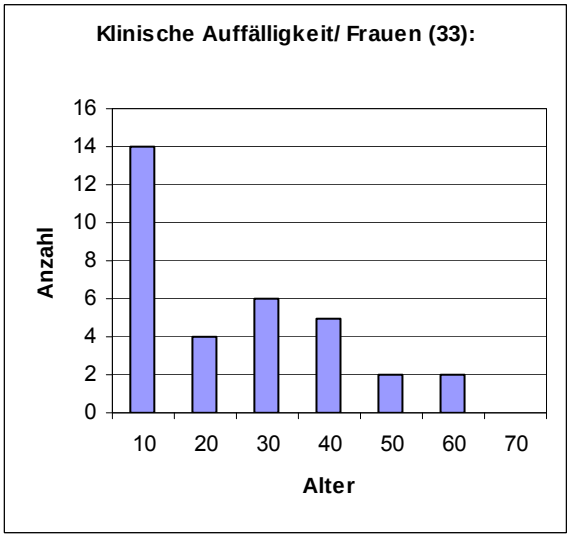


Graphiken 4: Alter bei Diagnosestellung und Alter bei klinischer Auffälligkeit verglichen zwischen Männern und Frauen









IV.2.2 Agammaglobulinämie-Patientinnen und Sek. CVID-Patienten

Tabelle 14: Charakterisierung der 5 Agammaglobulinämie-Patientinnen und der 7 sek. CVID-Patienten

	Alter (Jahre ± SD, Bereich) bei			Patientenanzahl			
	klin. Auffälligkeit	Diagnose „CVID“	Therapiebeginn	< 18 Jahre	> 18 Jahre	männlich	weiblich
Agamma-globulinämie-Patientinnen (5)	5,2 ± 4,9 (Bereich 0 - 13)	13,4 ± 9 (Bereich 1 - 25)	14,2 ± 8,8 (Bereich 2 - 26)	4	1	0	5
Sek. CVID-Patienten (7)	15,3 ± 10,7 (Bereich 3 - 29)	27,1 ± 17,2 (Bereich 11 - 56)	27,9 ± 16,4 (Bereich 11 - 56)	3	4	4	3

Die 5 Agammaglobulinämie-Patientinnen waren im Mittel mit 5,2 ± 4,9 (Bereich 0 - 13) Jahren klinisch symptomatisch (Vgl. early-onset Pat. 4,2 ± 4,5 Jahre, p = 0,505; Vgl. late-onset Pat. 27,2 ± 14,1 Jahre, p = 0,002).
Mit im Mittel bei 13,4 ± 9 (Bereich 1 - 25) Jahren wurde die Diagnose „Variabler Immundefekt“ gestellt (Vgl. early-onset Pat. 10,3 ± 4,7 Jahre, p = 0,365; Vgl. late-onset Pat. 34,2 ± 11 Jahre, p = 0,001) und im Mittel bei 14,2 ± 8,8 (Bereich 2 - 26) Jahren eine Immunglobulinsubstitutionstherapie eingeleitet.

Die 7 sek. CVID-Patienten waren im Mittel mit 15,3 ± 10,7 (Bereich 3 - 29) Jahren klinisch symptomatisch (Vgl. early-onset Pat., p = 0,018; Vgl. late-onset Pat. p = 0,100).
Die „CVID-Diagnose“ wurde im Mittel mit 27,1 ± 17,2 (Bereich 11 - 56) Jahren gestellt (Vgl. early-onset Pat. p = 0,002, Vgl. late-onset Pat. p = 0,198) und eine Therapie im Alter von im Mittel bei 27,9 ± 16,4 (Bereich 11 - 56) Jahren eingeleitet.

IV.2.3 Nationalität/ Herkunft

64 von 76 Patienten in unserer Studienkohorte sind Deutsche (84,2%). 4 Patienten sind Staatsangehörige sowohl aus Deutschland, als auch einem anderen Staat (5,3%). 8 Patienten sind nicht deutscher Herkunft (10,5%), s. Tabelle 15.

Tabelle 15: Nationalität und Herkunft der einzelnen Patienten

	Patienten (76)		
Nationalität/ Herkunft	**Frauen (37)**	**Männer (39)**	**Gesamt**
Deutschland	28	36	**64**
Deutschland-Brasilien	0	1	**1**
Deutschland-Türkei	1	0	**1**
Deutschland-Rumänien	1	0	**1**
Ehemaliges Jugoslawien	1	1	**2**
Libanon	2	0	**2**
Rumänien	1	0	**1**
Russland-Deutschland	1	0	**1**
Türkei	1	1	**2**
USA	1	0	**1**

IV.3 Anamnese der Patienten

IV.3.1 Besondere pränatale Ereignisse

27 Mütter (30,7%) der 88 Patienten aus den vier Gruppen berichteten über Schwierigkeiten während der Schwangerschaft. 32 Mütter (36,4%) verneinten Auffälligkeiten in der pränatalen Phase ihrer Kinder. Bei 29 Patienten (33%) konnten keine Angaben bezüglich der Schwangerschaftsperiode eruiert werden. Tabelle 16 stellt das Auftreten von pränatalen

Auffälligkeiten in den einzelnen Gruppen dar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. Auftreten von pränatalen Ereignissen in den einzelnen Gruppen (p = 0,294).

Tabelle 16: Besondere pränatale Ereignisse in den einzelnen Gruppen

p = 0,294			Besondere pränatale Ereignisse			
			nein	**ja**	**keine Angabe**	**Gesamt**
Patienten-gruppe	**early-onset**	**Anzahl**	**15**	**11**	**8**	**34**
		% von Patientengruppe	44,1%	32,4%	23,5%	100,0%
		% der Gesamtzahl	17,0%	12,5%	9,1%	38,6%
	late-onset	**Anzahl**	**13**	**9**	**20**	**42**
		% von Patientengruppe	31,0%	21,4%	47,6%	100,0%
		% der Gesamtzahl	14,8%	10,2%	22,7%	47,7%
	Sek. CVID	**Anzahl**	**1**	**5**	**1**	**7**
		% von Patientengruppe	14,3%	71,4%	14,3%	100,0%
		% der Gesamtzahl	1,1%	5,7%	1,1%	8,0%
	Agammaglobulinämie	**Anzahl**	**3**	**2**	**0**	**5**
		% von Patientengruppe	60,0%	40,0%	,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	3,4%	2,3%	,0%	5,7%
Gesamt		**Anzahl**	**32**	**27**	**29**	**88**
		% von Patientengruppe	36,4%	30,7%	33,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	36,4%	30,7%	33,0%	100,0%

(early-, late-onset): p = 0,922

In Tabelle 17 werden die genannten Arten der Ereignisse während der Schwangerschafts-periode differenziert aufgelistet. Am häufigsten wurde über psychische Belastungen während der Schwangerschaft (10,2%) und über eine Risikoschwangerschaft bzw. schweren Geburtsverlauf (6,8%) berichtet.

Tabelle 17: Art des Ereignisses in der Schwangerschaft

Bes. pränatale Ereignisse in der Schwangerschaft (SS)	Gesamtanzahl (%)	early-onset	late-onset	Sek. CVID	Agamma.-Pat.
Frühgeburt	5 (5,7%)	3	0	1	1
späte Geburt	1 (1,1%)	1	0	0	0
schwere Geburt/ Risikoschwangerschaft	6 (6,8%)	1	2	2	1
Gedeihstörungen (z.B. small for date)	3 (3,4%)	2	1	0	0
Zwillingsschwangerschaft	4 (4,5%)	2	1	1	0
körperliche Belastung während der SS	2 (2,3%)	2	0	0	0
psychische Belastung während der SS	9 (10,2%)	3	5	1	0
Nikotinabusus	4 (4,5%)	0	3	1	0

Anm.: Mehrfachnennungen waren mgl.

IV.3.2 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft und der Stillzeit

Insgesamt 4 Mütter der 88 Patienten berichteten über eine Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft. Bei den Medikamenten handelte es sich um Schilddrüsenhormonpräparate (Euthyrox und L-Thyroxin), Kortison (lokal) und Aspirin. 51 Mütter verneinten diese Frage und bei 33 Müttern konnte diesbezüglich keine Information gewonnen werden. Die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,091).

Tabelle 18: Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

		Anzahl			
		Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft			Gesamt
p = 0,091		nein	ja	keine Angabe	
Patientengruppe	early-onset	20	2	12	34
	late-onset	23	0	19	42
	Sek. CVID	4	1	2	7
	Agammaglobulinämie	4	1	0	5
Gesamt		51	4	33	88

(early-, late-onset): p = 0,139

55 Mütter der 88 Patienten verneinten eine Medikamenteneinnahme während der Stillzeit. 33 Patienten konnten zu dieser Fragestellung keine Angaben machen.

Tabelle 19: Medikamenteneinnahme während der Stillzeit

		Anzahl		
		Medikamenteneinnahme während der Stillzeit		Gesamt
		nein	keine Angabe	
Patientengruppe	early-onset	23	11	34
	late-onset	23	19	42
	Sek. CVID	4	3	7
	Agammaglobulinämie	5	0	5
Gesamt		55	33	88

IV.3.3 Stillhäufigkeit und Stilldauer der Patienten

20 Patienten (22,7%) von insgesamt 88 Patienten wurden als Säugling nach der Geburt mit Muttermilch gestillt, 26 Patienten (29,5%) wurden nicht gestillt und 42 Patienten (47,7%) konnten hierzu keine Angabe machen. Tabelle 20 zeigt die Anzahl der gestillten und nicht gestillten Patienten, sowie die mittelere Stilldauer in den einzelnen Gruppen (keine

Signifikanz bzgl. Stilldauer (p = 0,243) oder Stillhäufigkeit (p = 0,967) zwischen den einzelnen Gruppen).

Tabelle 20: Anzahl der gestillten Patienten in den einzelnen Gruppen und mittlere Stilldauer

Anzahl der Patienten				
Patientengruppe (88)	**gestillt**	**nicht gestillt**	**keine Angaben**	**Mittlere Stilldauer (in Monaten ± SD, Bereich)**
early-onset (34)	**9** (26,5%)	**10** (29,4%)	15 (44,1%)	**9,3 ± 11,6 (1 - 36)**
late-onset (42)	**7** (16,7%)	**10** (23,8%)	25 (59,5%)	**2,3 ± 2,0 (1 - 6)**
Sek. CVID (7)	**2** (28,6%)	**3** (42,8%)	2 (28,6%)	**1,5 ± 0,7 (1 - 2)**
Agammaglobulinämie (5)	**2** (40%)	**3** (60%)	0	**4 ± 2,8 (2 - 6)**
	p = 0,967			p = 0,243
Gesamt (88)	**20** (22,7%)	**26** (29,5%)	42 (47,7%)	**5,6 ± 8,4 (1 - 36)**

Stilldauer: (early-, late-onset): p = 0,102
Stillhäufigkeit: (early-, late-onset): p = 0,709

Stillhäufigkeit und das Auftreten von Splenomegalie waren signifikant miteinander assoziiert (p = 0,014), d.h. bei Patienten, die als Kind gestillt wurden, konnte weniger häufig eine Splenomegalie festgestellt werden (insgesamt 15 Patienten, die mit Muttermilch als Kind gestillt wurden ohne Splenomegalie) und Patienten mit Splenomegalie waren als Kind häufig nicht gestillt worden (insgesamt 16 nicht gestillte Patienten mit Splenomegalie).
Nicht gestillte Kinder entwickelten signifikant häufiger eine Pneumonie (22 nicht gestillte Kinder vs. 11 gestillte Kinder mit Pneumonie, p = 0,027), sowie eine chronische Sinusitis (14 nicht gestillte vs. 7 gestillte Kinder mit chronischer Sinusitis, p = 0,043) als gestillte.

Tabelle 21: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei gestillten Patienten (Vgl. Kapitel IV.4, sowie Tabelle 30)

Zusammenhang von Stillhäufigkeit mit	
Pneumonien	**p = 0,027**
Bronchitiden	p = 0,183
chronischer Sinusitis	**p = 0,043**
Splenomegalie	**p = 0,014**
Bronchiektasien	p = 0,348
Autoimmunerkrankungen	p = 0,585
Allergien	p = 0,203
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,638
Problemen in der Schwangerschaft bzw. während der Geburt	p = 0,967
chronischer Diarrhoe	p = 0,183
Dystrophie bzw. Kachexie	p = 0,714
chirurgischen Eingriffen	p = 0,430
Granulomatösen Erkrankungen	p = 0,166
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,099
Lymphofollikulärer Hyperplasie	p = 0,262
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,244
IgM-Spiegel bei Diagnose	p = 0,082
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,129

IV.3.4 Ausschläge im Neugeborenenalter

8 von 88 Patienten (9,1%) gaben an, einen Ausschlag im Neugeborenenalter gehabt zu haben. 43 Patienten (48,9%) verneinten Ausschläge im Neugeborenenalter und 37 Patienten konnten hierzu keine Angaben machen (s. Graphik 5).

5 Patienten (14,7%) in der early-onset Gruppe berichteten über Ausschläge im Neugeborenenalter, 17 Patienten (50%) verneinten diese Frage und 12 Patienten (35,3%) konnten hierzu keine Angaben machen.

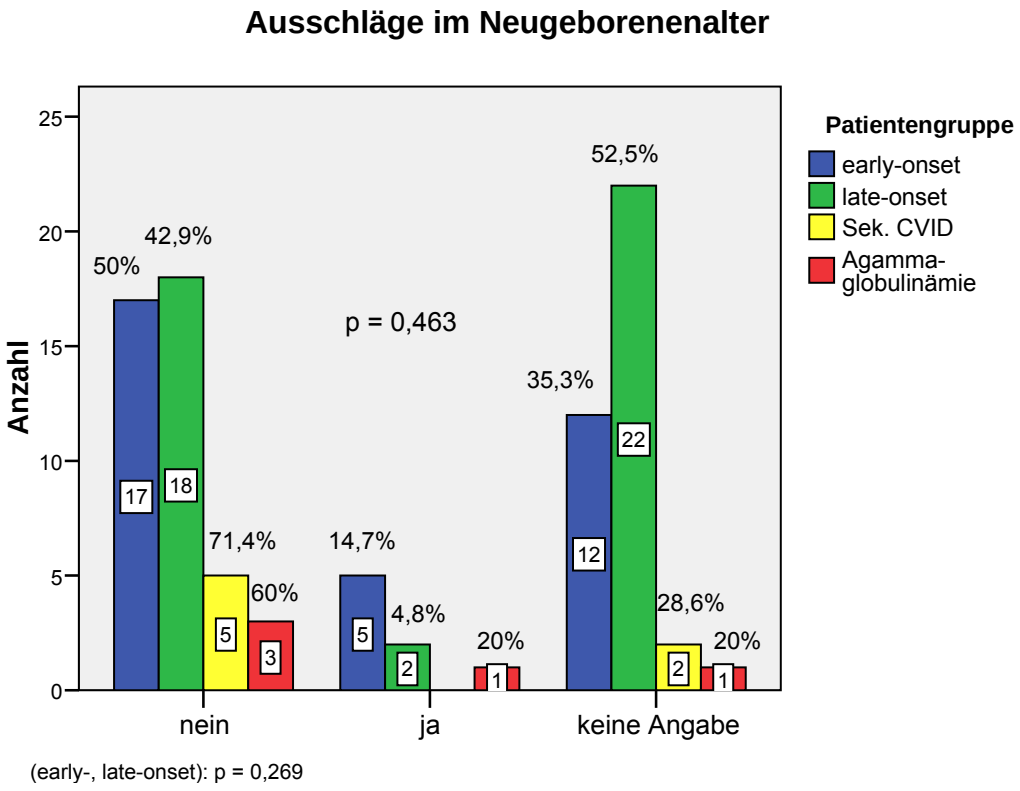
In der late-onset Gruppe gaben 2 Patienten (4,8%) an, im Neugeborenenalter einen Ausschlag entwickelt zu haben. 18 Patienten (42,9%) verneinten diese Fragestellung und bei 22 Patienten (52,5%) konnte hierzu keine Information gewonnen werden.

In der sek. CVID-Gruppe gab es keinen Patienten mit einem Ausschlag in der Neugeborenenphase, 5 Patienten (71,4%) verneinten diese Frage und 2 Patienten (28,6%) konnten diesbezüglich keine Angaben machen.

Bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen wurde über eine Patientin (20%) mit einem Ausschlag im Neugeborenenalter berichtet, 3 Patientin (60%) verneinten diese Frage und eine Patientin (20%) konnte hierzu keine Angaben machen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Ausschlägen im Neugeborenenalter zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,463).

Graphik 5: Auftreten von Ausschlägen im Neugeborenenalter in den einzelnen Gruppen



IV.3.5 Ekzeme

27 von 88 Patienten (30,7%) berichteten in der Vorgeschichte ein Ekzem gehabt zu haben. In der early-onset Gruppe berichteten 11 von 34 Patienten (32,4%) von einem Ekzem, 19 (55,9%) verneinten diese Frage und bei 4 Patienten (11,8%) konnte hiezu keine Information gewonnen werden (s. Graphik 6).

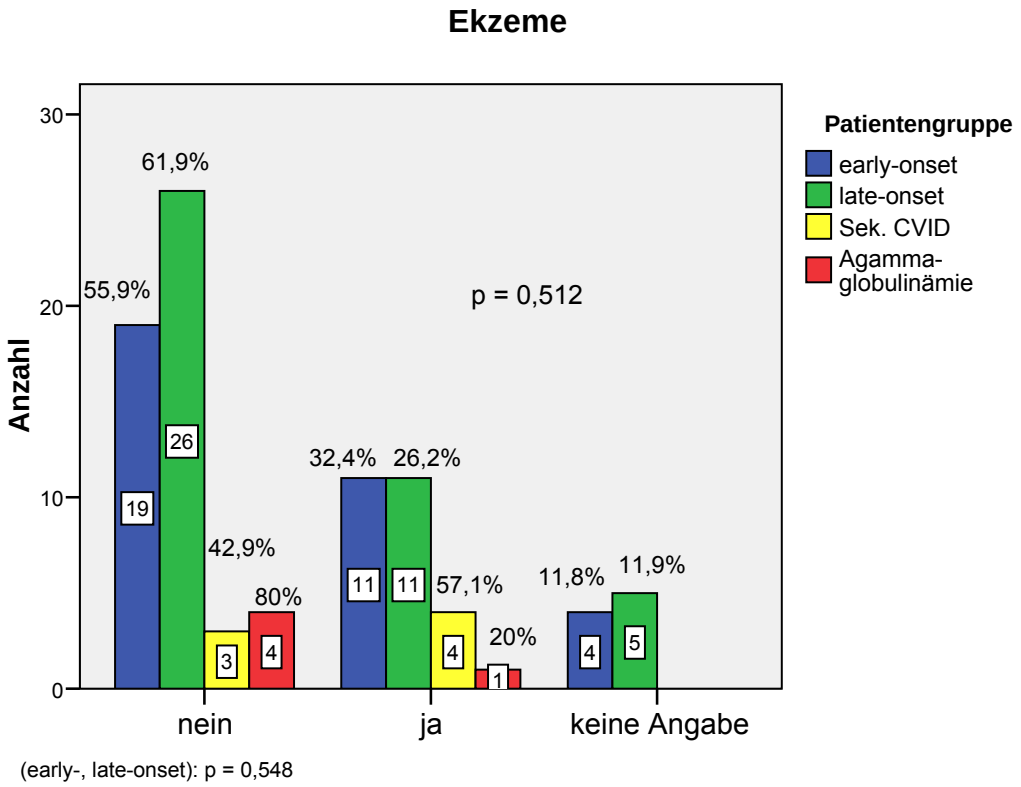
11 von 42 late-onset Patienten (26,2%) gaben ein Ekzem in der Anamnese an, 26 Patienten (61,9%) verneinten ein Ekzem und 5 Patienten (11,9%) konnten diesbezüglich keine Angaben machen.

Bei den sek. CVID-Patienten berichteten 4 der 7 Patienten (57,1%) über ein Ekzem und 3 Patienten (42,9%) gaben an, kein Ekzem gehabt zu haben.

Eine Agammaglobulinämie-Patientin (20%) teilte ein Ekzem in der Vorgeschichte mit und 4 Patientinnen (80%) verneinten diese Frage.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Ekzemen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,512).

Graphik 6: Auftreten von Ekzemen in den einzelnen Gruppen



IV.3.6 Wachstum und frühkindliche Entwicklung

73 Patienten (83%) der Gesamtkohorte gaben an, eine normale frühkindliche Entwicklung durchgemacht zu haben (s. Tabelle 22). Bei 15 Patienten (17%) wurde von einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung berichtet.

In der early-onset Gruppe waren 9 Patienten (26,5%) in der frühkindlichen Phase verzögert entwickelt. 25 Patienten (73,5%) gaben eine normale Entwicklung in dieser Zeit an.

37 Patienten (88,1%) der late-onset Gruppe berichteten über eine normale Entwicklung und ein altersgerechtes Wachstum. 5 Patienten (11,9%) gaben Verzögerungen in Wachstum und Entwicklung an.

Bei den sek. CVID-Patienten berichteten alle Patienten (100%) über eine normale frühkindliche Entwicklung.

Eine Patientin (20%) der Agammaglobulinämie-Gruppe machte sich durch ein verzögertes Wachstum und frühkindliche Entwicklung bemerkbar, 4 Patientinnen (80%) berichteten über eine normale Entwicklung.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Wachstum und frühkindlicher Entwicklung zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,220).

Tabelle 22: Wachstum und frühkindliche Entwicklung in den einzelnen Gruppen

			Wachstum/ frühkindliche Entwicklung		
p = 0,220 Patientengruppe			**verzögert**	**normal**	Gesamt
	early-onset	**Anzahl**	**9**	**25**	**34**
		% von Patientengruppe	26,5%	73,5%	100,0%
		% der Gesamtzahl	10,2%	28,4%	38,6%
	late-onset	**Anzahl**	**5**	**37**	**42**
		% von Patientengruppe	11,9%	88,1%	100,0%
		% der Gesamtzahl	5,7%	42,0%	47,7%
	Sek. CVID	**Anzahl**	**0**	**7**	**7**
		% von Patientengruppe	,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	,0%	8,0%	8,0%
	Agammaglobulinämie	**Anzahl**	**1**	**4**	**5**
		% von Patientengruppe	20,0%	80,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	1,1%	4,5%	5,7%
Gesamt		**Anzahl**	**15**	**73**	**88**
		% von Patientengruppe	17,0%	83,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	17,0%	83,0%	100,0%

(early-, late-onset): p = 0,103

Verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung und Dystrophie bzw. Kachexie (p = 0,003) waren signifikant miteinander assoziiert, d.h. von insgesamt 10 Patienten mit

Dystrophie bzw. Kachexie waren 5 schon in der frühkindlichen Entwicklung bzw. Wachstumsphase verzögert (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung (Vgl. Kapitel IV.4, Tabelle 30)

Zusammenhang von verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung mit	
schweren oder rekurrenten Infektionen	p = 0,211
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,225
Bronchiektasien	p = 0,080
Autoimmunerkrankungen	p = 0,925
Allergien	p = 0,114
Stillhäufigkeit	p = 0,638
chronischer Diarrhoe	p = 0,738
Dystrophie/ Kachexie	**p = 0,003**
chronischer Gastritis	p = 0,128
Splenomegalie	p = 0,451
lymphofollikulärer Hyperplasie	p = 0,283
Lymphadenopathie Syndrom	p = 0,297
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,179
NHL	p = 0,353
Problemen in der Schwangerschaft bzw. während der Geburt	p = 0,187
Chirurgischen Eingriffe	p = 0,800
Geschlecht	p = 0,186
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,347
IgM-Spiegel bei Diagnose	p = 0,522
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,087
Jahre zwischen klinischer Auffälligkeit und Beginn der Ig-Substitutionsbehandlung	p = 0,426

IV.3.7 Allergien und allergieähnliche Manifestationen

37 von 88 Patienten (42%) berichteten über eine Allergie.

In der early-onset Gruppe gab es 10 Patienten (29,4%) mit einer allergischen Erkrankung. 50% der late-onset Patienten (21 von 42 Patienten) berichteten über eine allergische Disposition. 4 von 7 sek. CVID-Patienten (57,1%) gaben eine Allergie in der Anamnese an und in der Agammaglobulinämie-Gruppe gab es 2 Fälle (40%) mit Allergien. Relevante Signifikanzunterschiede bzgl. dem Auftreten von Allergien in den einzelnen Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden (p = 0,241).

Die häufigsten genannten Allergiearten waren Medikamentenallergie mit 22 Fällen (25%) und Nahrungsmittelallergie mit 15 Patienten (17%). Tabelle 24 gibt die einzelnen Allergiearten detailliert in den vier verschiedenen Gruppen wieder. Bis auf die Kontaktstoffallergie (p = 0,022) zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Allergiearten zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 24: Allergien in den einzelnen Gruppen

	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Allergien	**37**	**10**		**21**		**4**		**2**	
p = 0,241	**42,0%**	**29,4%**	**11,4%**	**50,0%**	**23,9%**	**57,1%**	**4,5%**	**40,0%**	**2,3%**
(early-, late-onset): p = 0,056									
Nahrungsmittelallergie	**15**	**7**		**6**		**1**		**1**	
p = 0,924	17,0%	20,6%	8,0%	14,3%	6,8%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
(early-, late-onset): p = 0,473									
Medikamentenallergie	**22**	**5**		**14**		**3**		**0**	
p = 0,085	25,0%	14,7%	5,7%	33,3%	15,9%	42,9%	3,4%		
(early-, late-onset): p = 0,055									
Tierepithelallergie	**5**	**2**		**3**		**0**		**0**	
p = 1,0	5,7%	5,9%	2,3%	7,1%	3,4%				
(early-, late-onset): p = 0,818									
Milbenallergie	**5**	**2**		**2**		**1**		**0**	
p = 0,724	5,7%	5,9%	2,3%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
(early-, late-onset): p = 0,834									
Pollenallergie	**3**	**1**		**2**		**0**		**0**	
p = 1,0	3,4%	2,9%	1,1%	4,8%	2,3%				
(early-, late-onset): p = 0,680									
Kontaktstoffallergie	**5**	**0**		**3**		**0**		**2**	
p = 0,022	5,7%			7,1%	3,4%			40,0%	2,3%
(early-, late-onset): p = 0,110									
Arbeitsstoffallergie	**1**	**0**		**1**		**0**		**0**	
p = 1,0	1,1%			2,4%	1,1%				
(early-, late-onset): p = 0,363									
sonstige	**3**	**0**		**3**		**0**		**0**	
	3,4%			7,1%	3,4%				

Anm.: Mehrfachnennungen waren mgl.. Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl

Manifestationsarten der einzelnen allergischen Erkrankungen sind in Tabelle 25 zusammengestellt. Am häufigsten wurde eine Manifestation im Magen-Darm-Trakt mit Symptomen wie Durchfall, Blähungen und Bauchkrämpfen mit insgesamt 13 Fällen (14,8%) benannt und ein atopisches Hautekzem mit 18 Fällen (20,5%).

Es waren keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Allergiemanifestationen zwischen den einzelnen Gruppen festzustellen.

Tabelle 25: Manifestation der Allergie

	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Rhinitis allergica	**9**	**3**		**5**		**1**		**0**	
p = 0,937	10,2%	8,8%	3,4%	11,9%	5,7%	14,3%	1,1%		
(early-, late-onset): p = 0,596									
Asthma bronchiale	**4**	**1**		**2**		**1**		**0**	
p = 0,550	4,5%	2,9%	1,1%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
(early-, late-onset): p = 0,646									
atopisches Hautekzem	**18**	**4**		**12**		**2**		**2**	
p = 0,172	20,5%	11,8%	4,5%	28,6%	13,6%	28,6%	2,3%	40,0%	2,3%
(early-, late-onset): p = 0,051									
allerg. Urtikaria	**7**	**2**		**5**		**1**		**0**	
p = 0,682	8,0%	2,9%	2,3%	11,9%	5,7%	14,3%	1,1%		
(early-, late-onset): p = 0,321									
allerg. Konjunktivitis	**1**	**0**		**1**		**0**		**0**	
p = 1,0	1,1%			2,4%	1,1%				
(early-, late-onset): p = 0,350									
MDT	**13**	**7**		**4**		**1**		**1**	
p = 0,561	14,8%	20,6%	8,0%	9,5%	4,5%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
(early-, late-onset): p = 0,206									
Anaphylaxie	**2**	**0**		**2**		**1**		**0**	
p = 0,280	2,3%			4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
(early-, late-onset): p = 0,183									
sonstige	**6**	**1**		**4**		**0**		**1**	
	6,8%	2,9%	1,1%	9,5%	4,5%			20,0%	1,1%

Anm.: Mehrfachnennungen waren mgl.. Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl

Tabelle 26: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit Allergien (Vgl. Kapitel IV.4, sowie Tabelle 30)

Zusammenhang von Allergien mit	
Auftreten von Ekzemen	p = 0,646
Autoimmunerkrankungen	p = 0,866
schweren oder rekurrenten Infektionen	p = 0,081
Bronchitiden	**p = 0,011**
Sinusitiden	p = 0,266
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,676
Bronchiektasien	p = 0,396
Chirurgischen Eingriffe	p = 0,109
chronischer Diarrhoe	p = 0,745
chronischer Gastritis	p = 0,180
Splenomegalie	**p = 0,006**
lymphofollikulärer Hyperplasie	p = 0,124
Lymphadenopathie Syndrom	p = 0,792
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,079
NHL	p = 0,394
Geschlecht	p = 0,418

Das Auftreten von Allergien war signifikant assoziiert mit Bronchitiden (p = 0,011), d.h. alle 37 Patienten mit Allergien erkrankten an Bronchitis, sowie dem Auftreten von Splenomegalie (p = 0,006, insgesamt 24 Patienten mit Allergien und Splenomegalie).

IV.3.8 Familienanamnese

Tabelle 27: Familienanamnese in den einzelnen Gruppen

p = 0,488	pos. Familien-anamnese	neg. Familien-anamnese	keine Information
early-onset (34)	21 **(61,8%)**	11 **(32,4%)**	2 **(5,9%)**
late-onset (42)	19 **(45,2%)**	18 **(42,9%)**	5 **(11,9%)**
Sek. CVID (7)	5 **(71,4%)**	2 **(28,6%)**	0
Agammaglobulinämie (5)	4 **(80%)**	1 **(20%)**	0

In Tabelle 27 wird dargestellt, wie viele Patienten in den einzelnen Gruppen über Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft (ersten und zweiten Grades) bei der telefonischen Befragung berichteten. Bezüglich der positiven Familienanamnese zeigten sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in den einzelnen Gruppen (p= 0,488). In Tabelle 28 werden die Anzahl der Patienten aus den einzelnen Gruppen hinsichtlich der befragten Erkrankungen in der Verwandtschaft detailliert aufgelistet. Tabelle 29 zeigt die Anzahl der betroffen Familienmitglieder mit diesen Erkrankungen.

Tabelle 28: Anzahl der Patienten aus den vier Gruppen mit den einzelnen Erkrankungen der Familienangehörigen

Erkrankungen in der Verwandtschaft		early-onset (21 von 34 Pat.)		late-onset (19 von 42 Pat.)		sek. CVID (5 von 7 Pat.)		Agamma. (4 von 5 Pat.)	
CVID	p=0,675	**1**	2,9%	**0**		**0**		**0**	
IgA-Mangel	p=0,248	**1**	2,9%	**1**	2,4%	**1**	14,3%	**1**	20%
Autoimmunerkrankungen	p=0,852	**7**	20,6%	**5**	11,9%	**1**	14,3%	**1**	20%
Allergien	p=0,877	**11**	32,4%	**14**	33,3%	**3**	42,9%	**2**	40%
sonstige Erkrankungen	p=0,611	**7**	20,6%	**9**	21,4%	**3**	42,9%	**2**	40%

Anm.: Mehrfachnennungen waren möglich
CVID: (early-, late-onset): p = 0,282; IgA-Mangel: (early-, late-onset): p = 0,934;
Autoimmunerkrankungen: (early-, late-onset): p = 0,400; Allergien: (early-, late-onset): p = 0,685;
Sonstige Erkrankungen: (early-, late-onset): p = 0,883

Tabelle 29: Anzahl der direkten Verwandten mit Erkrankungen von Patienten mit positiver Familienanamnese in den einzelnen Gruppen

	CVID	IgA-Mangel	Autoimmun-erkrankungen	Allergien	sonstige Erkrankungen
early-onset (21)	1	1	7	13	9
late-onset (19)	0	2	6	17	10
Sek. CVID (5)	0	1	1	5	3
Agammaglobulinämie (4)	0	1	1	2	3

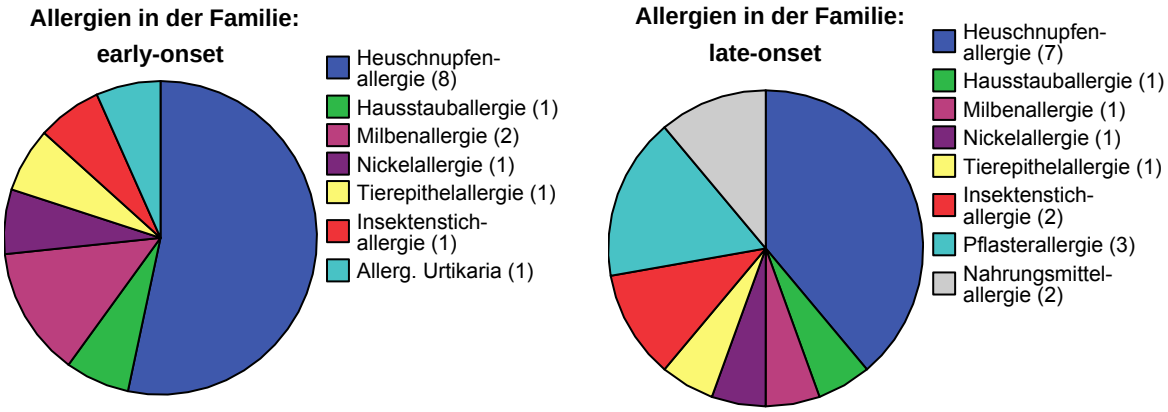
Anm.: Mehrfachnennungen waren möglich

IV.3.8.1 Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft der early- und late-onset CVID-Patienten

Die genannten Allergiearten und die Häufigkeit in den Familien der early- und late-onset Patienten sind in den Graphiken 7 dargestellt. 11 early-onset Patienten gaben insgesamt 13

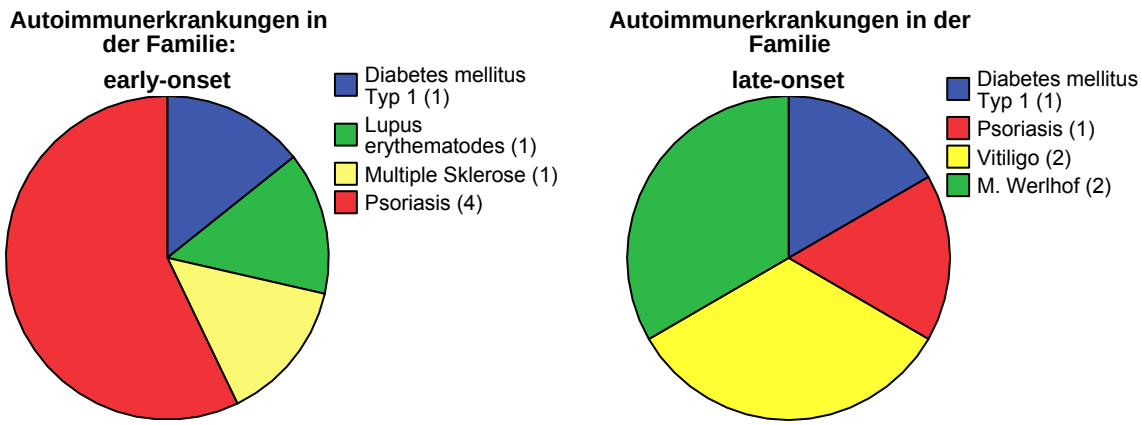
direkte Verwandte mit einer oder mehreren Allergien an und 14 late-onset Patienten berichteten über 17 Familienangehörige mit Allergien (s. Tabelle 28 und 29, p = 0,685).
In der Verwandtschaft der early-onset Gruppe wurde am häufigsten Heuschnupfen (8 Mal) und an zweiter Stelle Milbenallergie (2 Mal) genannt. Bei den Familienangehörigen in der late-onset Gruppe war Heuschnupfen (7 Mal) am häufigsten vertreten und an zweiter Stelle Pflasterallergie (3 Mal).

Graphiken 7: Allergiearten und Häufigkeit bei den Familienangehörigen in der early- und late-onset Gruppe



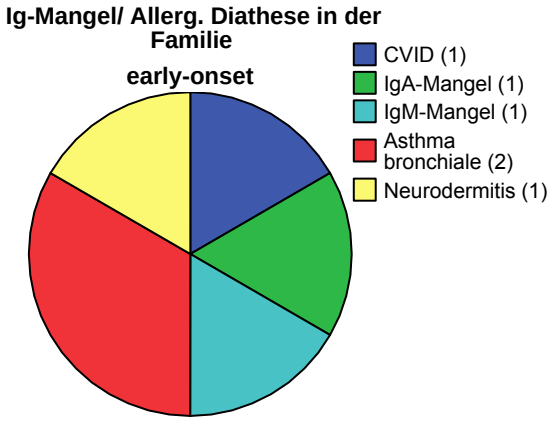
Die Autoimmunerkrankungen und ihre Häufigkeiten in der early- und late-onset Gruppe sind in den Graphiken 8 dargestellt. 7 early-onset Patienten berichteten über 7 Angehörige mit einer Autoimmunerkrankung und 5 late-onset Patienten über 6 Familienangehörige (p = 0,400), s. Tabelle 28 und 29. In der Verwandtschaft der early-onset Patienten war am häufigsten Psoriasis (4 Mal) vertreten. Die zwei häufigsten Erkrankungen in der Familie der late-onset Patienten waren Vitiligo und M.Werlhof (jeweils 2 Mal).

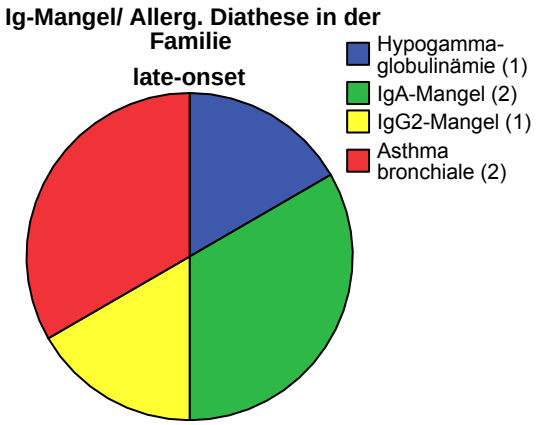
Graphiken 8: Autoimmunerkrankungen und Häufigkeit bei den Familien-angehörigen in der early- und late-onset Gruppe



Die Art und Häufigkeiten der Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis und des Immunglobulinmangels sind in den Graphiken 9 dargestellt. In der Verwandtschaft der early-onset und late-onset Patienten waren Asthma bronchiale (jeweils 2 Mal) und Neurodermitis (ein Mal in einer Familie der early-onset Gruppe) vertreten. In der early-onset Gruppe gibt es ein Geschwisterpaar mit CVID. Außerdem einen Familienangehörigen mit einem IgA- und einen mit einem IgM-Mangel. In der late-onset Gruppe wurde von einem Angehörigen mit einer Hypogammaglobulinämie, zwei Angehörigen mit einem IgA-Mangel und einem mit einem IgG2-Mangel berichtet.

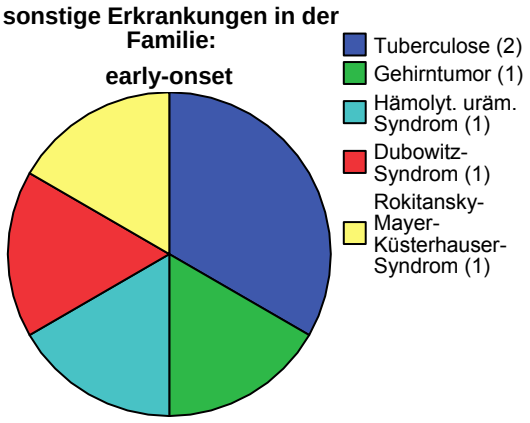
Graphiken 9: Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis, Art des Immunglobulinmangels und deren Häufigkeit bei den Angehörigen in der early- und late-onset Gruppe

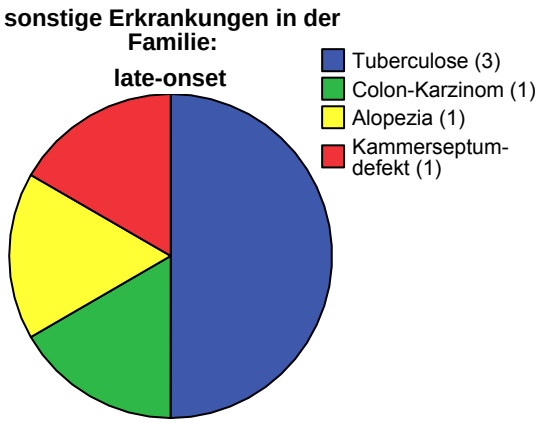




Die Art und Häufigkeit der sonstigen Erkrankungen der early- und late-onset Gruppen sind in den Graphiken 10 dargestellt. Am häufigsten wurde von Verwandten mit durchgemachter Tuberculose berichtet.

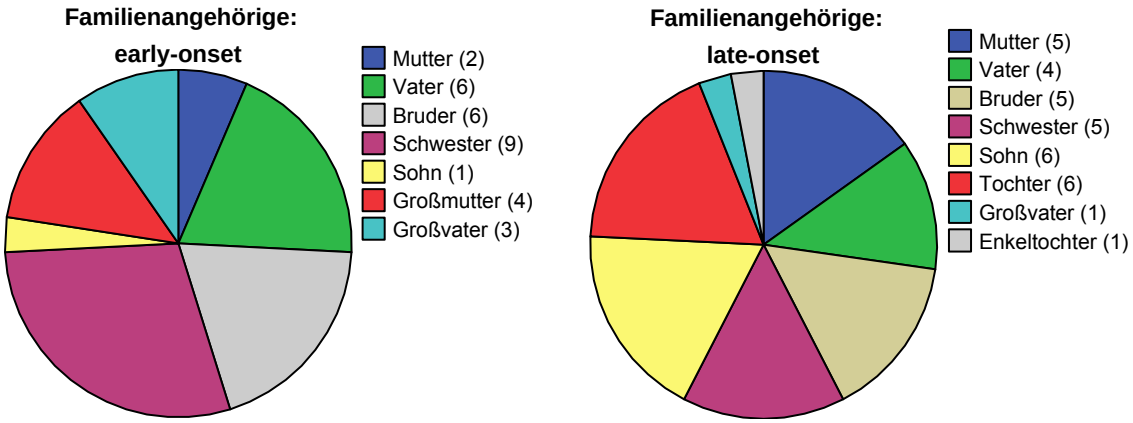
Graphiken 10: Art und Häufigkeit der sonstigen Erkrankungen bei den Familienangehörigen





Bei den Familienangehörigen handelt es sich um direkte Verwandte ersten und zweiten Grades. Diese sind in den Graphiken 11 dargestellt. In der early-onset-Gruppe wurde am häufigsten die Schwester (9 Mal) und in der late-onset Gruppe Sohn und Tochter (beide jeweils 6 Mal) als Familienangehörige mit Erkrankungen benannt.

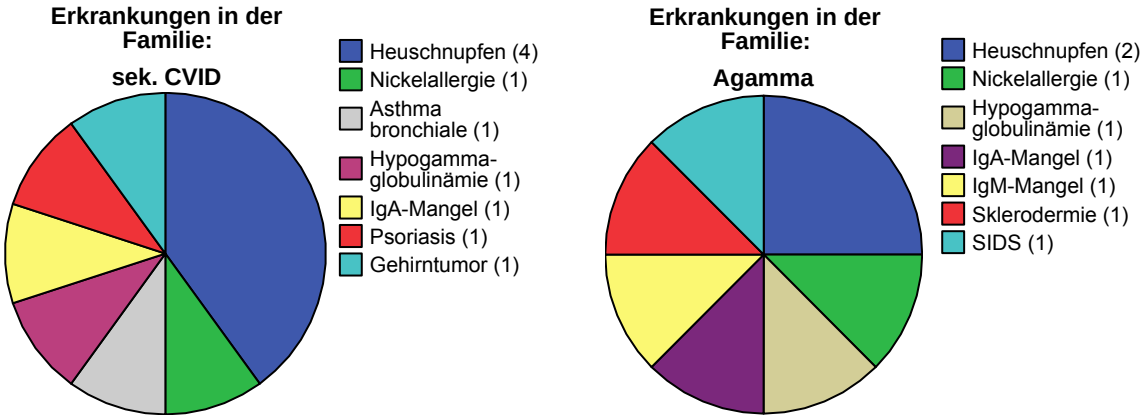
Graphiken 11: Anzahl der direkten Verwandten in den early- und late-onset Gruppen



IV.3.8.2 Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft der Sek. CVID Patienten und der Agammaglobulinämie-Patientinnen

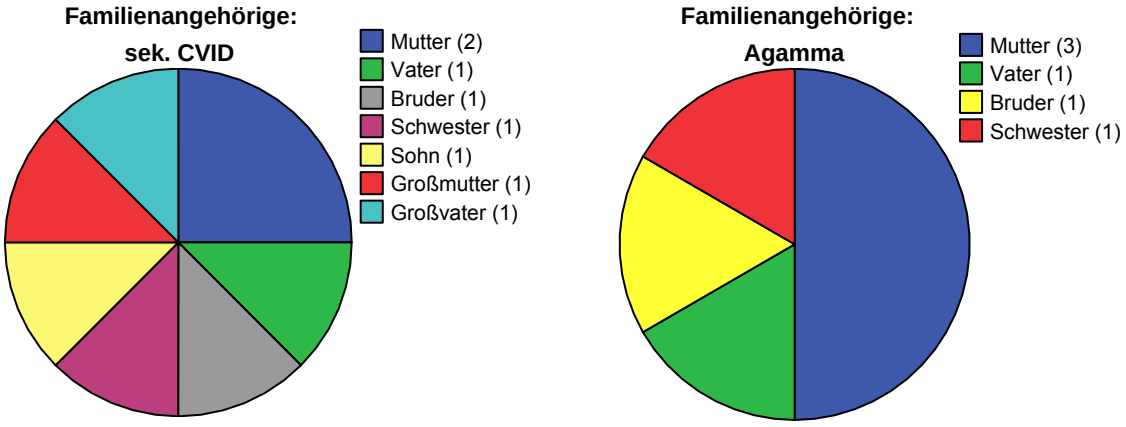
In der Sekundären CVID-Gruppe und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen wurden am häufigsten über Allergien, insbesondere Heuschnupfen in der Verwandtschaft berichtet.
Die übrigen Erkrankungen und ihre Häufigkeit sind in den Graphiken 12 dargestellt.

Graphiken 12: Art und Häufigkeit der Erkrankungen in der Familie bei den Sekundären CVID- und Agammaglobulinämie-Patienten



Das Verwandtschaftsverhältnis und die Häufigkeit der Angehörigen der Sekundären CVID- und Agammaglobulinämie-Patienten sind in den Graphiken 13 dargestellt.
In beiden Gruppen wurde am häufigsten die Mutter genannt.

Graphiken 13: Angehörige mit Erkrankungen in den beiden Gruppen



IV.4 Manifeste Erkrankungen

In Tabelle 30 werden alle manifesten Erkrankungen der 88 Patienten unserer Studienkohorte zusammengefasst und differenziert in den 4 verschiedenen Gruppen dargestellt.

Tabelle 30: Manifeste Erkrankungen in den einzelnen Gruppen

Erkrankungen	Anzahl (von 88 Pat.)		early-onset (34 Pat.)		late-onset (42 Pat.)		sek. CVID (7 Pat.)		Agamma. (5 Pat.)	
Schwere oder rekurrente Infektionen	**81**	92,0%	**33**	97,0%	**40**	95,2%	**4**	57,1%	**4**	80,0%
		p=0,009								
(early-, late-onset): p = 0,685										
Chronische Lungenerkrankungen	**19**	21,6%	**2**	5,9%	**14**	33,3%	**1**	14,3%	**2**	40,0%
		p=0,010								
(early-, late-onset): p = 0,004										
Bronchiolitis obliterans	**1**	1,1%		**0**	**1**	2,4%		**0**		**0**
Bronchiektasien	**27**	30,7%	**11**	32,4%	**14**	33,3%		**0**	**2**	40,0%
		p=0,269								
(early-, late-onset): p = 0,971										
O2-Heimtherapie	**3**	3,4%		**0**	**2**	4,8%		**0**	**1**	20,0%
Autoimmunerkrankungen	**20**	22,7%	**7**	20,6%	**9**	21,4%	**3**	42,9%	**1**	20,0%
		p=0,718								
(early-, late-onset): p = 0,904										
Chron. Durchfall/ (nicht-inf.) Colitis	**15**	17,0%	**2**	5,9%	**12**	28,6%	**1**	14,3%		**0**
		p=0,081								
(early-, late-onset): p = 0,019										
Sprue-ähnl. Syndrom	**2**	2,3%		**0**	**2**	4,8%		**0**		**0**
Malabsorption	**7**	8,0%	**3**	8,8%	**4**	9,5%		**0**		**0**
Schwere Dystrophie/ Kachexie	**10**	11,4%	**5**	14,7%	**5**	11,9%		**0**		**0**
		p=0,885								
(early-, late-onset): p = 0,719										

Chron. Gastritis **(early-, late-onset): p = 0,002**	**10**	11,4% **p=0,006**		**0**	**10**	23,8%		**0**		**0**
Magen- Darm Ulcera	**5**	5,7%	**1**	2,9%	**4**	9,5%		**0**		**0**
Arthritis/ Arthralgien (early-, late-onset): p = 0,302	**14**	15,9% p=0,418	**7**	20,6%	**5**	11,9%	**2**	28,6%		**0**
Granulomatose Erkrankungen (early-, late-onset): p = 0,089	**8**	9,1% p=0,269	**1**	2,9%	**6**	14,3%	**1**	14,3%		**0**
Lymphadenopathie-Syndrom (radiol.) (early-, late-onset): p = 0,250	**5**	4,5% p=0,704	**1**	2,9%	**4**	9,5%		**0**		**0**
Lymphofollikuläre Hyperplasie (histo.) (early-, late-onset): p = 0,052	**14**	15,9% p=0,110	**3**	8,8%	**11**	26,2%		**0**		**0**
Splenomegalie (early-, late-onset): p = 0,239	**43**	48,9% p=0,655	**14**	41,2%	**23**	54,8%	**3**	42,9%	**3**	60,0%
Non-Hodgkin Lymphome (early-, late-onset): p = 0,436	**4**	4,5% p=0,430	**2**	5,9%	**1**	2,4%	**1**	14,3%		**0**
M. Hodgkin	**1**	1,1%		**0**		**0**	**1**	14,3%		**0**
ALL	**1**	1,1%		**0**		**0**	**1**	14,3%		**0**
Andere Tumore	**3**	3,4%		**0**		**0**	**3**	42,9%		**0**
Psychische Erkrankungen	**3**	3,4%		**0**	**2**	4,8%		**0**	**1**	20,0%
Leberzirrhose	**3**	3,4%	**2**	5,9%	**1**	2,4%		**0**		**0**
Connatale Pfortaderthrombose	**1**	1,1%	**1**	2,9%		**0**		**0**		**0**
Erythema nodosum	**2**	2,3%	**1**	2,9%	**1**	2,4%		**0**		**0**
Chron. Erythema anulare	**1**	1,1%		**0**	**1**	2,4%		**0**		**0**
Dubowitz-Syndrom	**1**	1,1%	**1**	2,9%		**0**		**0**		**0**
Klippel-Feil-Syndrom	**1**	1,1%	**1**	2,9%		**0**		**0**		**0**
Arnold-Chiari-Syndrom	**1**	1,1%	**1**	2,9%		**0**		**0**		**0**
Hydrocephalus	**1**	1,1%		**0**		**0**		**0**	**1**	20,0%
Kardiomyopathie	**1**	1,1%		**0**		**0**		**0**	**1**	20,0%
Iritis/ Iridozyklitis	**2**	2,3%	**1**	2,9%		**0**	**1**	14,3%		**0**
(Lymphozytäre) Meningoenzephalitis	**1**	1,1%		**0**		**0**	**1**	14,3%		**0**
Stomatitis aphthosa	**5**	5,7%	**2**	5,9%	**3**	7,1%		**0**		**0**
CVID-Entwicklung aus einem selektiven IgA-Mangel	**2**	2,3%	**1**	2,9%	**1**	2,4%		**0**		**0**
CVID-Entwicklung aus einem isolierten IgM-Mangel	**1**	1,1%	**1**	2,9%		**0**		**0**		**0**

IV.4.1 Bakterielle Infektionen

Schwere oder rezidivierende Infektionen wurden bei 92% der Patienten beschrieben, insbesondere Pneumonien, Bronchitiden und Sinusitiden. In der early-onset Gruppe gaben 33 von 34 Patienten (97%) gehäufte Infektionen in der Anamnese an. 40 der 42 Patienten (95,2%) in der late-onset Gruppe berichteten über häufige Infektionen. In der sek. CVID-Gruppe berichteten 4 der 7 Patienten (57,1%) und 4 der 5 (80%) Agammaglobulinämie-Patientinnen über eine vermehrte Infektanfälligkeit. Bezüglich dem Auftreten von schweren oder rezidivierenden Infektionen bestand ein signifikanter Unterschied in den einzelnen

Gruppen (p = 0,009), s. Tabelle 30. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der durchgemachten Infektionen unserer Patientenkohorte erfolgt in Kapitel IV.5

Das Auftreten von Pneumonien war signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Bronchitiden (p = 0,004, d.h. 61 Patienten mit Pneumonie hatten auch eine Bronchitis), chronischer Bronchitis (p = 0,001, d.h. 44 Patienten mit einer Pneumonie litten an chronischer Bronchitis) und Splenomegalie (p = 0,016, d.h. 36 von insgesamt 42 Patienten mit Splenomegalie hatten eine Pneumonie), s. Tabelle 31. Der IgM- und IgA-Spiegel bei Diagnosestellung war bei Patienten mit Pneumonien signifikant niedriger als bei Patienten ohne Pneumonie, s. Kapitel IV.8.1.

Tabelle 31: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit Pneumonien (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von Pneumonien mit	
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,254
Bronchitiden	**p = 0,004**
chronischer Bronchitis	**p = 0,001**
chronischer Sinusitis	p = 0,064
Otitis media	p = 0,417
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,221
Splenomegalie	**p = 0,016**
Allergien	p = 0,111
Autoimmunerkrankungen	p = 0,925
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,079
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,073
Geschlecht	p = 0,073
chronischer Diarrhoe	p = 0,113
Chirurgischen Eingriffen	p = 0,081
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,235
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,028**
IgA-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,008**
B-Zellzahl bei Diagnose	p = 0,220

Das Auftreten von Bronchitiden war signifikant assoziiert mit Sinusitiden (p < 0,0001, d.h. alle 70 Patienten mit Sinusitis litten auch an Bronchitis) und chirurgischen Eingriffen (p = 0,001, d.h. 68 von insgesamt 71 Patienten mit chirurgischen Eingriffen litten an Bronchitis), s. Tabelle 32. Der IgG-, IgM- und IgA-Spiegel bei Diagnosestellung war bei Patienten mit Bronchitiden signifikant niedriger als bei Patienten ohne Bronchitiden, s. Kapitel IV.8.1.

Tabelle 32: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit Bronchitiden (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von Bronchitis mit	
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,145
Sinusitiden	**p < 0,0001**
Otitis media	p = 0,270
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,208
Splenomegalie	p = 0,052
Allergien	**p = 0,011**
Autoimmunerkrankungen	p = 0,723
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,380
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,496
chronischer Diarrhoe	p = 0,349
Chirurgischen Eingriffen	**p = 0,001**
IgG-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,005**
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,042**
IgA-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,031**

Chronische Bronchitis war signifikant assoziiert mit fortgeschrittener chronischer Lungenerkrankung (p = 0,004, d.h. alle 19 Patienten mit chronischer Lungenerkrankung hatten auch eine chronische Bronchitis) und chronischer Sinusitis (p = 0,001, d.h. 29 von insgesamt 36 Patienten mit chronischer Sinusitis hatten auch eine chronische Bronchitis), s. Tabelle 33.

Tabelle 33: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Bronchitis (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von chronischer Bronchitis mit	
chronischen Lungenerkrankungen	**p = 0,004**
chronischer Sinusitis	**p = 0,001**
Otitis media	p = 0,612
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,099
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,508
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,877
Allergien	p = 0,392
Geschlecht	p = 0,522
Chirurgischen Eingriffen	p = 0,950

Sinusitiden waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Splenomegalie (p = 0,012, d.h. 39 von 42 Patienten mit Splenomegalie litten an Sinusitiden), s. Tabelle 34. Der IgG- und IgM-Spiegel bei Diagnosestellung war bei Patienten mit Sinusitiden signifikant niedriger als bei Patienten ohne Sinustiden, s. Kapitel IV.8.1.

Tabelle 34: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit Sinusitiden (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von Sinusitis mit	
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,355
Otitis media	p = 0,663
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,685
Splenomegalie	**p = 0,012**
Allergien	p = 0,266
Autoimmunerkrankungen	p = 0,768
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,688
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,887
chronischer Diarrhoe	p = 0,816
IgG-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,030**
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,041**
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,151

IV.4.2 Chronische Lungenerkrankungen und Bronchiektasien

Von einer chronischen Lungenerkrankung im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz mit radiologischen Zeichen eines Lungenemphysems, einer Lungenfibrose oder einer COPD waren insgesamt 19 Patienten (21,6%) betroffen, davon waren 14 in der late-onset Gruppe (signifikanter Unterschied p = 0,010), s. Tabelle 30. 3 Patienten (3,4%) waren zum Zeitpunkt der Befragung sauerstoffpflichtig.

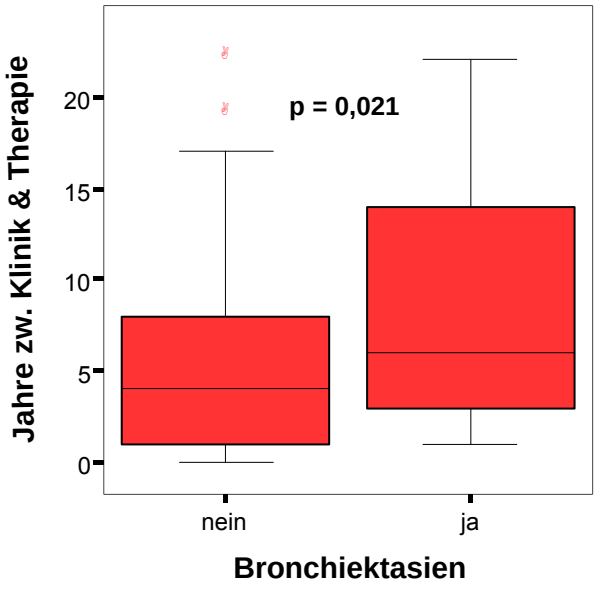
Tabelle 35: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von chronischen Lungenerkrankungen mit	
Pneumonien	p = 0,254
Bronchitiden	p = 0,145
chronischer Bronchtis	**p = 0,004**
Sinusitiden	p = 0,355
Bronchiektasien	**p < 0,0001**
Granulomatösen Erkrankungen	p = 0,251
Lymphadenopathiesyndrom	**p = 0,032**
Lymphofollikulärer Hyperplasie	**p = 0,035**
Splenomegalie	p = 0,159
Autoimmunerkrankungen	p = 0,680
verzögertes Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,255
verstorbenen Patienten	p = 0,556
chronischer Diarrhoe	p = 0,225
Chirurgischen Eingriffen	p = 0,498
IgG-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,014**
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,032**
IgA-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,009**

Das Auftreten von chronischen Lungenerkrankungen war signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Lymphadenopathiesyndrom (p = 0,032, d.h. 3 von 5 Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom hatten eine chronisch fortgeschrittene Lungenerkrankung) und lymphofollikulärer Hyperplasie (p = 0,035, d.h. 6 von 14 Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie hatten eine chronisch fortgeschrittene Lungenerkrankung), s. Tabelle 35. Der IgG-, IgM- und IgA-Spiegel bei Diagnosestellung war bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung signifikant niedriger als bei Patienten ohne chronische Lungerkrankungen, s. Kapitel IV.8.

Bronchiektasien waren bei insgesamt 27 Patienten (30,7%) nachweisbar, bei 11 Patienten in der early-onset und bei 14 Patienten in der late-onset Gruppe, s. Tabelle 30. Bei 2 Patientinnen in der Agammaglobulinämie Gruppe wurden ebenfalls Bronchiektasien festgestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. Häufigkeit von Bronchiektasien zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,269).
Patienten mit Bronchiektasien waren signifikant länger klinisch symptomatisch (im Mittel 9,1 ± 8,2 Jahre) bis eine Immunglobulinsubstitutionstherapie eingeleitet wurde, als Patienten ohne Bronchiektasien (im Mittel 5,7 ± 7,2 Jahre), s. Graphik 14.

Graphik 14: Jahre zwischen klinischer Auffälligkeit und Einleitung einer Immunglobulin-substitutionsbehandlung zwischen Patienten mit und ohne Bronchiektasien



Das Auftreten von Bronchiektasien war signifikant assoziiert mit Pneumonien (p= 0,007, d.h. 24 von 27 Patienten mit Bronchiektasien waren an Pneumonien erkrankt), chronischer Bronchitis (p = 0,001, d.h. 25 von 27 Patienten mit Bronchiektasien litten an chronischer

Bronchitis) und chronischen Lungenerkrankungen (p = 0,000, d.h. 14 von 27 Patienten mit Bronchiektasien litten an einer chronisch fortgeschrittenen Lungenerkrankung, wohingegen 49 Patienten ohne Bronchiektasien auch keine chronische Lungenerkrankung hatten), s. Tabelle 36. Der IgG-, IgM- und IgA-Spiegel bei Diagnosestellung war bei Patienten mit Bronchiektasien signifikant niedriger als bei Patienten ohne Bronchiektasien, s. Kapitel IV.8.1.

Tabelle 36: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit Bronchiektasien (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von Bronchiektasien mit	
Pneumonie	**p = 0,007**
chronischer Bronchitis	**p = 0,001**
Bronchitiden	p = 0,053
chronischer Lungenerkrankung	**p < 0,0001**
chronischer Sinusitis	p = 0,099
chronischer Diarrhoe	p = 0,527
verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,080
Stillhäufigkeit	p = 0,348
Problemen in der Schwangerschaft bzw. während der Geburt	p = 0,546
Granulomatösen Infiltrationen	p = 0,196
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,184
Lymphofollikulärer Hyperplasie	p = 0,703
Splenomegalie	p = 0,137
Autoimmunerkrankungen	p = 0,272
Allergien	p = 0,396
Geschlecht	p = 0,692
NHL	p = 0,456
verstorbenen Patienten	p = 0,436
Chirurgischen Eingriffen	p = 0,568
IgG-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,011**
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,003**
IgA-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,033**
B-Zellzahl bei Diagnose	p = 0,564

IV.4.3 Autoimmunerkrankungen

20 von 88 Patienten (22,7%) entwickelten eine oder mehr Autoimmunerkrankungen; 7 in der early-onset Gruppe, 9 Patienten in der late-onset Gruppe, 3 sek. CVID-Patienten und eine Agammaglobulinämie-Patientin (p = 0,718, siehe Tabelle 30 und Vgl. Kapitel IV.6).

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen zeigte sich keine signifikante Korrelation mit anderen klinischen Manifestationen von CVID-Patienten (z.B. Splenomegalie (p = 0,484), lmphofollikulärer Hyperplasie (p = 0,072), Erkrankungen bzw. Infektionen (z.B. Allergien (p = 0,866), chronische Diarrhoe (p = 0,072), Pneumonien (p = 0,925)) oder laborchemischen Parametern (z.B. IgG (p = 0,539), B-Zellen (p = 0,263), Vgl. Tabelle 45).

IV.4.4 Arthritiden/ Arthralgien

Arthritische Beschwerden oder Arthralgien beklagten 14 der 88 Patienten (15,9%), 7 in der early-onset, 5 in der late-onset und 2 in der sek. CVID-Gruppe (keine Signifikanz).

IV.4.5 Affektionen des gastrointestinalen Traktes (nicht-infektiös bedingt)

An chronischem Durchfall ohne Nachweis eines infektiösen Ursprungs litten insgesamt 15 Patienten (17%), signifikant häufiger aus der late-onset Gruppe (12 Patienten, (early-, late-onset): p = 0,019, s. Tabelle 30). Bei 2 Patienten (aus der late-onset Gruppe) wurde ein Sprue-ähnliches Syndrom festgestellt, ohne Besserung durch glutenfreie Kost.
10 Patienten (5 aus der early-onset, 5 aus der late-onset Gruppe) entwickelten eine schwere Dystrophie bzw. Kachexie.

Tabelle 37: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Diarrhoe (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von chronischer Diarrhoe mit	
chronischer Gastritis	**p < 0,0001**
Dystrophie bzw. Kachexie	**p = 0,003**
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,225
Stillhäufigkeit	p = 0,183
chirurgischen Eingriffen	p = 0,410
verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung	p = 0,738
Autoimmunerkrankungen	p = 0,072
Allergien	p = 0,745
Splenomegalie	p = 0,852
Granulomatösen Erkrankungen	p = 0,530
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,856
Lymphofollikulärer Hyperplasie	**p = 0,043**
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,599
IgM-Spiegel bei Diagnose	p = 0,137
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,325

Chronische Diarrhoe war signifikant assoziiert mit Dystrophie bzw. Kachexie (p = 0,003, d.h. 5 von 10 Patienten mit einer Dystrophie bzw. Kachexie hatten eine chronische Diarrhoe, wohingegen 68 Patienten weder eine chronische Diarrhoe, noch eine Dystrophie bzw. Kachexie hatten), chronischer Gastritis (p < 0,0001, d.h. 6 von 10 Patienten mit chronischer Gastritis hatten auch eine chronische Diarrhoe, wohingegen 69 Patienten weder eine chronische Diarrhoe, noch eine chronische Gastritis hatten) und lymphofollikulärer Hyperplasie (p = 0,043, d.h. 5 von 14 Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie hatten eine chronische Diarrhoe, wohingegen 64 Patienten weder eine chronische Diarrhoe, noch eine lymphofollikuläre Hyperplasie hatten), s. Tabelle 37.

IV.4.6 Granulomatöse Infiltrationen

Granulomatöse Erkrankungen wurden bei 8 Patienten (9,1%) histologisch nachgewiesen. 6 dieser Patienten gehören zur late-onset Gruppe, ein Patient aus der early-onset und einer aus der sek. CVID-Gruppe (p =0,269, s. Tabelle 30). Das mittlere Alter bei Feststellung der granulomatösen Veränderungen lag bei 31,5 ± 11,5 Jahre (Bereich 19 - 56). (Vgl. Frauen: 38 ± 12,7 Jahre (Bereich 29 - 56) vs. Männer: 25 ± 5,9 Jahre (Bereich 19 - 33), p = 0,081).

Tabelle 38: Patienten mit granulomatösen Infiltrationen

Geschlecht	Gruppe	Alter bei Diagnose der sarkoidoseähnl. Veränderungen	Gewebebiopsien aus	klinische Diagnose
F	late-onset	38	Magen, Lunge	Pulmonal sarcoid-like lesions
F	late-onset	29	Leber	Granulomatöse Hepatitis
M	late-onset	23	Leber, LK	
M	late-onset	25	Lunge	Pulmonal sarcoid-like lesions
F	late-onset	56	Magen	
F	late-onset	29	Lunge, Magen, Ileum	Pulmonal sarcoid-like lesions
M	early-onset	33	Lunge, Haut	Pulmonal sarcoid-like lesions
M	sek. CVID	19	Lunge	Pulmonal sarcoid-like lesions

Granulomatöse Erkrankungen waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Splenomegalie (p = 0,022, d.h. 7 von 8 Patienten mit granulomatösen Infiltrationen hatten auch eine Splenomegalie) und lymphofollikulärer Hyperplasie (p < 0,0001, d.h. 5 von 8 Patienten mit granulomatösen Infiltrationen hatten auch eine lymphofollikuläre Hyperplasie, wohingegen 71 Patienten weder eine granulomatöse Erkrankung, noch eine lymphofollikuläre Hyperplasie hatten), s. Tabelle 39.

Tabelle 39: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit granulomatösen Infiltrationen (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von granulomatösen Erkrankungen mit	
Pneumonien	p = 0,079
Bronchitiden	p = 0,380
Sinusitiden	p = 0,688
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,251
Bronchiektasien	p = 0,196
Autoimmunerkrankungen	p = 0,351
Allergien	p = 0,079
Splenomegalie	**p = 0,022**
verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung	p = 0,179
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,382
Lymphofollikulärer Hyperplasie	**p < 0,0001**
Chirurgischen Eingriffen	p = 0,807
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,496
IgM-Spiegel bei Diagnose	p = 0,496
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,123

IV.4.7 Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie

Bei 5 Patienten (4,5%) wurde radiologisch und klinisch ein Lymphadenopathiesyndrom diagnostiziert. 4 dieser 5 Patienten sind in der late-onset, einer in der early-onset Gruppe. Bei 14 Patienten (15,9%) wurde histologisch im Gastrointestinaltrakt oder in Lymphknotenbiopsien eine lymphofollikuläre Hyperplasie nachgewiesen. 11 dieser Patienten sind in der late-onset und 3 in der early-onset Gruppe (s. Tabelle 40). Das Auftreten von lymphofollikulärer Hyperplasie zwischen late- und early-onset Patienten erreichte keinen signifikanten Unterschied (p = 0,052), s. Tabelle 30.

Tabelle 40: Extrapulmonale lymphofollikuläre Hyperplasien

Geschlecht	Gruppe	Gewebebiosien aus
F	late-onset	Lymphknoten
F	late-onset	Duodenum, Jejunum
M	late-onset	Duodenum, Kolon
M	late-onset	Knochenmark
F	late-onset	Lymphknoten
F	late-onset	Dünndarm
M	late-onset	Lymphknoten
M	late-onset	Ileum
F	late-onset	Magen
F	late-onset	Ileum
F	late-onset	Lymphknoten, Duodenum
M	early-onset	Lymphknoten
M	early-onset	Lymphknoten
M	early-onset	Lymphknoten

Das Auftreten von Lymphadenopathiesyndrom war signifikant assoziiert mit dem Auftreten von lymphofollikulärer Hyperplasie (p = 0,006, d.h. 3 von 5 Patienten mit Lymphadenopathie-syndrom hatten auch eine lymphofollikuläre Hperplasie, wohingegen bei 72 Patienten weder ein Lymphadenopathiesyndrom, noch eine lymphofollikuläre Hyperplasie festgestellt wurde), s. Tabelle 41.

Das Auftreten von lymphofollikulärer Hyperplasie war außerdem signifikant assoziiert mit chronischer Diarrhoe (p = 0,043, d.h. 5 von 14 Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie hatten chronischen Durchfall), chronischer Gastritis (p < 0,0001, d.h. 6 von 10 Patienten mit chronischer Gastritis hatten auch eine lymphofollikuläre Hyperplasie) und Splenomegalie (p = 0,015, d.h. 11 von 14 Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie hatten auch eine Splenomegalie), s. Tabelle 41.

Tabelle 41: Klinische Manifestationen und Erkrankungen bei Patienten mit lymphofollikulärer Hyperplasie (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von lymphofollikulärer Hyperplasie mit	
Lymphadenopatheisyndrom	**p = 0,006**
NHL	p = 0,611
chronischer Diarrhoe	**p = 0,043**
chronischer Gastritis	**p < 0,0001**
Granulomatösen Erkrankungen	**p < 0,0001**
Splenomegalie	**p = 0,015**
Autoimmunerkrankungen	p = 0,072
Allergien	p = 0,124
Pneumonien	p = 0,802
Sinusitiden	p = 0,259
verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung	p = 0,283
Stillhäufigkeit	p = 0,262
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,171
IgM-Spiegel bei Diagnose	p = 0,820
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,197

IV.4.8 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin Lymphome traten in 4 Fällen (4,5%) auf, 2 in der early-onset Gruppe, je einer bei den late-onset und bei den sek. CVID-Patienten, s. Tabelle 42.

Tabelle 42: Non-Hodgkin-Lymphome

sex	Gruppe	Alter bei Diagnose	Diagnose	Lokalisation	Outcome
M	early-onset	23	B-Zell-Burkitt-Lymphom (Stadium IIA)	Naso-/ Oropharynx	offen, Chemotherapie
M	early-onset	26	Immunozytom (Stadium III)	Kieferwinkel	Vollremission nach Chemotherapie
M	late-onset	39	MALT-Lymphom (Stadium IV)	Magen	Vollremission nach Chemotherapie, 4 Jahre später an Pneumonie verstorben
M	sek. CVID	18	B-Zell-Lymphom (Stadium I)	(keine Angabe)	Vollremission nach Chemotherapie

IV.4.9 Andere Neoplasien

Bei 5 von 88 Patienten (5,7%) wurden andere Neoplasien festgestellt. Alle Patienten waren in der sek. CVID-Gruppe. Die Art der Neoplasie und das Outcome ist in Tabelle 43 zusammengestellt. Bei 3 Patienten wurden die Neoplasien in der Adoleszenz festgestellt und 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose Erwachsene.

Tabelle 43: Andere Neoplasien

sex	Gruppe	Alter bei Diagnose	Diagnose	Outcome
F	sek. CVID	15	M. Hodgkin	offen, Chemotherapie
M	sek. CVID	14	ALL	Vollremission nach Chemotherapie, Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms 4 Jahre später
M	sek. CVID	16	Gliom	Remission nach operativer Entfernung
M	sek. CVID	63	Thymom (gutartig)	Operative Entfernung
F	sek. CVID	40	Meningeom	Operative Entfernung

IV.4.10 CVID-Entwicklung aus einem selektiven IgA- oder isolierten IgM-Mangel

Bei 2 Patienten (je ein early- und ein late-onset Patient) wurde die Entwicklung von CVID aus einem selektiven IgA-Mangel dokumentiert. Bei einem Patienten aus der early-onset Gruppe manifestierte sich CVID aus initial einem isolierten IgM-Mangel.

IV.4.11 Splenomegalie

Bei 43 Patienten (48,9%) wurde sonographisch oder radiologisch eine Splenomegalie festgestellt. Eine Splenomegalie zeigte sich bei 14 von 34 Patienten (41,2%) in der early-, bei 23 von 42 Patienten (54,8%) in der late-onset Gruppe und bei 3 von 7 sek. CVID-Patienten (42,9%), sowie bei 3 von 5 Agammaglobulinämie-Patientinnen (60%).

Tabelle 44: Klinische Manifestationen und Erkrankung bei Patienten mit Spleomegalie (Vgl. Tabelle 30)

Zusammenhang von Splenomegalie mit	
Pneumonien	**p = 0,016**
Bronchitiden	p = 0,052
Sinusitiden	**p = 0,012**
Bronchiektasien	p = 0,137
chronischen Lungenerkrankungen	p = 0,159
Autoimmunerkrankungen	p = 0,484
Allergien	**p = 0,006**
verzögertes Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung	p = 0,451
verstorbenen Patienten	p = 0,112
Stillhäufigkeit	**p = 0,014**
Geschlecht	p = 0,673
Granulomatösen Erkrankungen	**p = 0,022**
Lymphadenopathiesyndrom	p = 0,608
Lymphofollikulärer Hyperplasie	**p = 0,015**
chronische Diarrhoe	p = 0,852
IgG-Spiegel bei Diagnose	p = 0,238
IgM-Spiegel bei Diagnose	**p = 0,030**
IgA-Spiegel bei Diagnose	p = 0,203

Patienten mit Splenomegalie hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere IgM-Werte als Patienten ohne Splenomegalie, s. Kapitel IV.8.1. Splenomegalie war in unserer Patientenkohorte die häufigste klinische Manifestation mit signifikanter Assoziation zu anderen Manifestationen oder Erkrankungen, s. Tabellen 44 - 46.

IV.4.12 Koinzidenzen/ Mehrfachinzidenzen

Die Koinzidenz von bestimmten klinischen Manifestationen oder Erkrankungen zeigte sich insbesondere in der late-onset Gruppe. Das gemeinsame Auftreten von Splenomegalie, lymphofollikulärer Hyperplasie, Autoimmunerkrankungen, granulomatösen Infiltrationen und chronischen Lungenerkrankungen war gehäuft anzutreffen (s. Tabelle 45).

11 von 14 Patienten (8 von 11 late-onset Patienten (72,7%) und alle 3 early-onset Patienten) mit histologisch nachgewiesener lymphofollikuärer Hyperplasie hatten eine Splenomegalie.

7 von 8 Patienten (alle 6 late-onset Patienten und der einzige sek. CVID-Patient) mit histologischem Nachweis von granulomatösen Infiltrationen hatten ebenfalls eine Splenomegalie.

11 von 20 Patienten mit Autoimmunerkrankungen (5 von 9 late-onset Patienten (55,5%), 3 von 7 early-onset Patienten (42,9%), 2 von 3 sek. CVID-Patienten (66,6%) und die eine Agammaglobulinämie-Patientin) hatten eine Splenomegalie.

12 von 19 Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (9 von 14 late-onset Patienten (64,3%) und je ein Patient aus der early-onset, sek. CVID und Agamma.-Gruppe) hatten eine Splenomegalie (Vgl. Tabelle 30 und 45).

Tabelle 45: Koinzidenzen in den einzelnen Gruppen

Koinzidenz von	Gesamt-anzahl	early-onset	late-onset	sek. CVID	Agamma.
Splenomegalie + Autoimmunerkr. p=0,484	11	3	5	2	1
Splenomegalie + lymphofoll. Hyperplasie **p=0,015**	11	3	8	0	0
Splenomegalie + Granulomatose **p=0,022**	7	0	6	1	0
Splenomegalie + chron. Lungenerkr. p=0,159	12	1	9	1	1
Granulomatose + Autoimmunerkr. p=0,351	3	1	1	1	0
Granulomatose + lymphofoll. Hyperplasie **p<0,0001**	5	0	5	0	0
Granulomatose + chron. Lungenerkr. p=0,251	3	0	2	1	0
lymphofoll. Hyperplasie + Autoimmunerkr. p=0,072	6	1	5	0	0
lymphofoll. Hyperplasie + chron. Lungenerkr. **p=0,035**	6	1	5	0	0
Autoimmunerkr. + chron. Lungenerkr. p=0,680	5	0	4	1	0

Bronchiektasien + chron. Lungenerkr. **p<0,0001**	13	2	10	0	1
chron. Diarrhoe + Splenomegalie p=0,852	7	2	4	1	0
chron. Diarrhoe + Autoimmunerkr. p=0,072	6	1	4	1	0
chron. Diarrhoe + lymphofoll. Hyperplasie **p=0,043**	5	1	4	0	0

Bei 15 Patienten konnte eine Mehrfachinzidenz zwischen lymphofollikulärer Hyperplasie, Splenomegalie, chronischer Lungenerkrankung, Autoimmunerkrankung und granulomatösen Infiltrationen festgestellt werden, 12 dieser Patienten waren aus der late-onset Gruppe (s. Tabelle 46).

Tabelle 46: Patienten mit Mehrfachinzidenzen

Patient		**Erkrankung**				
Geschlecht	**Gruppe**	**lymphofoll. Hyperplasie**	**Spleno-megalie**	**chron. Lungenerkr.**	**Autoimmun-erkranung**	**Granulo-matose**
M	early-onset	x	x	x		
M	early-onset	x	x		x	
F	late-onset	x	x	x	x	
M	late-onset	x		x	x	
M	late-onset	x	x		x	
F	late-onset	x	x	x		x
F	late-onset	x		x	x	
M	late-onset	x	x			x
M	late-onset	x	x		x	x
F	late-onset	x	x			x
F	late-onset	x	x			x
F	late-onset	x	x	x		
F	late-onset		x	x		x
F	late-onset		x	x	x	
M	sek. CVID		x	x	x	x

IV.5 Infektionen

IV.5.1 Bakterielle Infektionen (sowie Pilz- und Parasiteninfektionen)

Die bakteriellen Infektionen und das Erregerspektrum, sofern ein Erregernachweis erfolgt ist, der 88 Patienten sind in den Tabellen 47 - 52 dargestellt. In der Tabelle 53 ist die Anzahl der Häufigkeit einer Infektion pro Jahr bei den erkrankten Patienten in den einzelnen Gruppen angegeben. Hierbei wurde unterschieden zwischen dem Auftreten einer Erkrankung weniger als 3 Mal im Jahr, mehr als 3 Mal im Jahr (rezidivierend) und chronisch. Bei einigen Patienten konnte keine Angabe bzgl. der Häufigkeit recherchiert werden. Die Tabelle 54 zeigt die mittlere Erkrankungsdauer in Jahren der erkrankten Patienten in den einzelnen Gruppen.

IV.5.1.1 Sinusitis

70 von 88 Patienten (79,5%) erkrankten an einer Sinusitis (s. Tabelle 47), 36 Patienten (40,9%) berichteten von einer chronischen Sinusitis (s. Tabelle 53) und die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 13,9 Jahren (s. Tabelle 54). Der häufigste Erreger in der Gruppe der Sinusitiden war *Hämophilus influenzae* mit einem Nachweis bei 5 Patienten (s. Tabelle 47). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Sinusitiden zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,476), s. Tabelle 47.

IV.5.1.2 Otitis media

58% der Patienten (51 von 88 Patienten) erkrankten an einer Otitis media (s. Tabelle 47), davon gaben 32 Patienten (36,4%) mindestens eine Otitis im Jahr an, 12 Patienten (13,6%) berichteten von rezidivierenden Otitiden und 7 Patienten (8%) litten an einer chronischen Verlaufsform (s. Tabelle 53). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 6,2 Jahren (s. Tabelle 54). Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren *Hämophilus influenzae* und *Staph. aureus* bei je 3 Patienten. Otitis media trat in der early-onset Gruppe im Vergleich zur late onset Gruppe signifikant gehäuft auf (p = 0,028).

Tabelle 47: Sinusitis, Otitis media, Mastoiditis, Parotitis, Otitis ext., Tonsillitis, Laryngitis, Pharyngitis, Stomatitis in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	**Anzahl**	**early-onset**		**late-onset**		**sek. CVID**		**Agamma.**	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Sinusitis	**70**	**24**		**36**		**6**		**4**	
p = 0,476	79,5%	70,6%	27,3%	85,7%	40,9%	85,7%	6,8%	80,0%	4,5%
Streptokokken	**2**	1		1					
Pseudomonas aeruginosa	**1**	1							
Hämophilus influenzae	**5**	1		3				1	
Pneumokokken	**1**	1							
Staph. aureus	**2**			2					
Otitis media	**51**	**24**		**20**		**4**		**3**	
p = 0,139	58,0%	70,6%	27,3%	47,6%	22,7%	57,1%	4,5%	60,0%	3,4%
Hämophilus influenzae	**3**	3							
Staph. aureus	**3**	2						1	
Streptokokken	**1**	1							
Pneumokokken	**1**	1							
Pseudomonas aeruginosa	**2**	1						1	
Mastoiditis, Parotitis, Otitis ext.	**6**	**3**		**3**		**0**		**0**	
	6,8%	8,8%	3,4%	7,1%	3,4%				
Pseudomonas aeruginosa	**1**	1							
E.coli	**1**	1							
Tonsillitis, Laryngitis, Pharyngitis, Stomatitis	**17**	**4**		**12**		**1**		**0**	
	19,3%	11,8%	4,5%	28,6%	13,6%	14,3%	1,1%		
Torulopsis speciens	**1**	1							

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Sinusitis (early-, late-onset): p= 0,219; **Otitis media (early-, late-onset): p = 0,028**

IV.5.1.3 Bronchitis

80 von 88 Patienten (90,9%) waren von bronchialen Infektionen betroffen (s. Tabelle 48), hiervon litten 49 Patienten (55,7%) chronisch an Bronchitis und 10 Patienten (11,4%) berichteten von rezidivierenden Bronchitiden (s. Tabelle 53). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 14,8 Jahren (s. Tabelle 54). Der häufigste nachgewiesene Keim bei Bronchitis war *Hämophilus influenzae* bei 16 Patienten. Pneumokokken und Streptokokken waren mit je 6 Mal ebenfalls häufig anzutreffen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Bronchitiden zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,407).

IV.5.1.4 Pneumonie

63 Patienten (71,6%) waren an Pneumonie erkrankt (s. Tabelle 48), wovon 52 Patienten (59,1%) mindestens von einer durchgemachten Pneumonie berichteten und 9 Patienten (9,1%) rezidivierende Pneumonien erlitten (s. Tabelle 53). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 5 Jahren (s. Tabelle 54). Die häufigsten nachgewiesenen Keime waren *H. influenzae* bei 18 Patienten und Pneumokokken bei 9 Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Pneumonien zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,323).

Tabelle 48: Bronchitis, Pneumonie, Pleuritis, Pleuraempyem in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	**Anzahl**	**early-onset**		**late-onset**		**sek. CVID**		**Agamma.**	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Bonchitis	**80**	**32**		**38**		**6**		**4**	
p = 0,407	90,9%	94,1%	36,4%	90,5%	43,2%	85,7%	6,8%	80,0%	4,5%
Hämophilus influenzae	**16**	8		7				1	
Streptokokken	**6**	3		3					
E.coli	**3**	1		2					
Pneumokokken	**6**	2		4					
Staph. aureus	**5**	2		3					
Moraxella catarrhalis	**3**	1		2					
Klebsiellen	**1**	1							
Pseudomonas aeruginosa	**3**	1		2					
Enterokokkus faecalis	**1**			1					
Proteusbakterien	**1**			1					
Pneumonie	**63**	**26**		**30**		**5**		**2**	
p = 0,323	71,6%	76,5%	29,5%	71,4%	34,1%	71,4%	5,7%	40,0%	2,3%
Hämophilus influenzae	**18**	9		9					
Staph. aureus	**4**	1		3					
Pneumokokken	**9**	1		7		1			
Proteusbakterien	**1**	1							
Streptokokken	**3**	1		2					
Pseudomonas aeruginosa	**4**	1		3					
Actinobacter	**1**			1					
Moraxella catarrhalis	**1**			1					
Pleuritis, Pleuraempyem	**5**	**1**		**4**		**0**		**0**	
	5,7%	2,9%	1,1%	9,5%	4,5%				
Hämophilus influenzae	**1**	1							

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Bronchitis (early-, late-onset): p = 1,0; Pneumonie (early-, late-onset): p = 0,785

IV.5.1.5 Gastrointestinale Infektionen

46 von 88 Patienten (52,3%) erkrankten an gastrointestinalen Infektionen (s. Tabelle 49). 26 Patienten (29,5%) gaben eine sporadische Durchfallerkrankung in der Anamnese an, 5 Patienten (5,7%) litten an rezidivierenden gastrointestinalen Infektionen und 13 Patienten (14,8%) waren von chronischen Infektionen betroffen (s. Tabelle 53). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 8,1 Jahren (s. Tabelle 54).

Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger einer gastrointestinalen Infektion waren hierbei Salmonellen bei insgesamt 14 Patienten und *Campylobacter jejuni* bei 6 Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von gastrointestinalen Infektionen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,191).

Tabelle 49: Gastrointestinale Infektionen, Parasiteninfektionen, eitrige Cholangitis, eitrige Peritonitis in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Gastrointestinale Infektionen p = 0,191	**46** 52,3%	**15** 44,1%	17,0%	**26** 61,9%	29,5%	**2** 28,6%	2,3%	**3** 60,0%	3,4%
Salmonellen	**14**	6		8					
E.coli	**1**	1							
Proteusbakterien	**1**	1							
Campylobacter jejuni	**6**	1		5					
Enterobacter	**1**	1							
Serratia	**1**	1							
Yersinia enterocolica	**2**	1		1					
Streptokokken	**1**			1					
Moraxella catarrhalis	**1**			1					
Staph. aureus	**2**			1		1			
Pseudomonas aeruginosa	**1**			1					
Parasiteninfektionen p = 0,759	**12** 13,6%	**5** 14,7%	5,7%	**7** 16,7%	8,0%	**0**		**0**	
Giardia lamblia	**8**	3		5					
Kryptosporiden	**1**	1							
Kryptokokken	**1**			1					
Pneumocystis cariini	**2**	1		1					
Ascaris lumbricoides	**2**	1		1					
Oxyuris vermicularis	**1**	1							
Hymenolepsis nana	**1**			1					
Eitrige Cholangitis, eitrige Peritonitis	**2** 2,3%	**2** 5,9%	2,3%	**0**		**0**		**0**	
Acinetobacter baumanii	**1**	1							

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Gastrointestinale Infektionen (early-, late-onset): p = 0,105; Parasiteninfektionen (early-, late-onset): p = 1,0

IV.5.1.6 Parasiteninfektionen

12 von 88 Patienten (13,6%) erkrankten an einer sporadischen Parasiteninfektion (s. Tabelle 53). Hiervon waren 5 in der early-onset Gruppe und 7 in der late-onset Gruppe. Parasiteninfektionen wurden in der sek. CVID und Agammaglobulinämie-Gruppe nicht festgestellt (s. Tabelle 49). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 1,9 Jahren (s. Tabelle 54).

Der häufigste nachgewiesene Parasit war *Giarda lamblia*.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Parasiteninfektionen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,759).

Tabelle 50: Meningitis, Konjunktivitis, Sepsis, SIRS, Endokarditis, Perikarditis in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Meningitis	**12**	**8**		**2**		**1**		**1**	
p = 0,068	13,6%	23,5%	9,1%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
Pneumokokken	**4**	3		1					
Hämophilus influenzae	**1**	1							
Kryptokokken	**1**			1					
Konjunktivitis	**20**	**7**		**11**		**0**		**2**	
p = 0,341	22,7%	20,6%	8,0%	26,2%	12,5%			40,0%	2,3%
Staph. aureus	**2**	1		1					
Pneumokokken	**1**	1							
Hämophilus influenzae	**1**							1	
Pseudomonas aeruginosa	**1**							1	
Sepsis	**14**	**7**		**3**		**2**		**2**	
p = 0,064	15,9%	20,6%	8,0%	7,1%	3,4%	28,6%	2,3%	40,0%	2,3%
Hämophilus influenzae	**1**	1							
Staph. aureus	**3**	1		1				1	
Pneumokokken	**3**	1		1		1			
Sachoromyces, Candida, Aspergillus	**1**	1							
Enterobacter, Serratia	**1**	1							
Salmonellen	**1**			1					
E.coli	**1**					1			
SIRS	**3**	**1**		**2**		**0**		**0**	
	3,4%	2,9%	1,1%	4,8%	2,3%				
Pneumokokken	**1**	1							
Streptokokken	**1**			1					
Endokarditis, Perikarditis	**2**	**0**		**1**		**0**		**1**	
	2,3%			2,4%	1,1%			20,0%	1,1%

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Meningitis (early-, late-onset): p = 0,036; Konjunktivitis (early-, late-onset): p = 0,6; Sepsis (early-, late-onset): p = 0,101

IV.5.1.7 Meningitis

12 von 88 Patienten (13,6%) erkrankten an einer Meningitis, hiervon waren 8 early-onset, 2 late-onset Patienten und je ein Patient aus der sek. CVID und Agammaglobulinämie-Gruppe betroffen. Der häufigste nachgewiesene Keim war hierbei Pneumokokken bei 4 Patienten. Bei einem Patienten wurden Kryptokokken nachgewiesen. (s. Tabelle 50). Meningitiden traten in der early-onset Gruppe im Vergleich zur late-onset Gruppe signifikant gehäuft auf (p = 0,036).

IV.5.1.8 Konjunktivitis

20 von 88 Patienten (22,7%) gaben eine bakterielle Konjunktivitis an. Hiervon waren 7 Patienten in der early-onset, 11 in der late-onset und 2 in der Agammaglobulinämie-Gruppe.

Die nachgewiesenen Keime waren *Staph. aureus*, Pneumokokken, *Hämophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*. (s. Tabelle 50). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Konjunktivitiden zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,341).

IV.5.1.9 Sepsis

14 von 88 Patienten (15,9%) erkrankten an einer Sepsis (bei 11 Patienten mit kulturellem Nachweis eines Keimes, bei 3 Patienten konnte kein Keim isoliert werden). Hiervon waren 7 Patienten in der early-onset, 3 in der late-onset und je 2 Patienten in der sek. CVID und Agammaglobulinämie Gruppe. Ursächlich für die Sepsis waren bakterielle Keime des Respirationstraktes (*H. influnzae, Staph. aureus*, Pneumokokken), des gastrointestinalen Traktes (Enterobacter, Serratia, Salmonellen, *E.coli*) und Pilze (Sachromyces, Candida, Aspergillus), s. Tabelle 50. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Sepsis zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,064).

IV.5.1.10 Endokarditis/ Perikarditis

Eine Agammaglobulinämie-Patientin hatte eine bakterielle Endokarditis, die antibiotisch behandelt wurde. Ein late-onset Patient hatte eine Perikarditis, die ebenfalls antibiotisch behandelt wurde. Ein Keim konnte bei beiden Patienten nicht isoliert werden. (s. Tabelle 50).

Tabelle 51: Hautinfektionen, Dentalabszesse, Pilzinfektionen, Eitrige Arthritis, Synovitis, eitrige Lymphadenitis in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Hautinfektionen	**33**	**16**		**13**		**2**		**2**	
p = 0,664	37,5%	47,1%	18,2%	31,0%	14,8%	28,6%	2,3%	40,0%	2,3%
Streptokokken	**6**	4		1				1	
E.coli	**1**	1							
Staph. aureus	**8**	4		2		1		1	
Dentalabszesse	**14**	**3**		**8**		**2**		**1**	
p = 0,355	15,9%	8,8%	3,4%	19,0%	9,1%	28,6%	2,3%	20,0%	1,1%
Pilzinfektionen	**45**	**15**		**23**		**5**		**2**	
p = 0,602	51,1%	44,1%	17,0%	54,8%	26,1%	71,4%	5,7%	40,0%	2,3%
Candida albicans	**21**	9		8		2		2	
Tinea	**6**	3		2		1			
Aspergillus fumigatus	**1**	1							
Sachoromyces	**1**	1							
Vaginalmykose	**15**	2		11		1		1	
Eitrige Arthritis, Synovitis	**5**	**2**		**3**		**0**		**0**	
	5,7%	5,9%	2,3%	7,1%	3,4%				
Streptokokken		1							
Staph. aureus		1							
Eitrige Lymphadenitis	**5**	**2**		**3**		**0**		**0**	
	5,7%	5,9%	2,3%	7,1%	3,4%				

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Hautinfektionen (early-, late-onset): p = 0,301; Dentalabszesse (early-, late-onset): p = 0,208; Pilzinfektionen (early-, late-onset): p = 0,480

IV.5.1.11 Hautinfektionen

33 von 88 Patienten (37,5%) litten an Hautinfektionen (z.B. Erysipel, Furunkel, Abszesse), hiervon waren 16 early-onset, 13 late-onset und je 2 Patienten aus der sek. CVID und Agammaglobulinämie-Gruppe betroffen. Nachgewiesene Keime waren Streptokokken, *Staph. aureus* und *E.coli.* (s. Tabelle 51). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Hautinfektionen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,664).

IV.5.1.12 Pilzinfektionen

45 Patienten (51,1%, von insgesamt 88) berichteten von Pilzinfektionen (s. Tabelle 51). 26 Patienten (29,5%) gaben mindestens eine Pilzinfektion in der Anamnese an, 4 Patienten (4,5%) berichteten über rezidivierende Pilzinfektionen und 13 Patienten (14,8%) berichteten von chronischen Pilzinfektionen (s. Tabelle 53) bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 3,8 Jahren (s. Tabelle 54).

Am häufigsten handelte es sich um Soorbefall durch *Candida albicans* (bei 21 Patienten) und um Vaginalmykosen bei 15 Patientinnen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Pilzinfektionen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,602).

IV.5.1.13 Sonstige Infektionen des Urogenitaltraktes

8 Patienten (9,1%) berichteten von einer Pyelonephritis, 16 Patienten (18,2%) von anderen Harnwegsinfektionen (Zystitiden) und 7 Patienten (8%) von Infektionen des Genitaltraktes (Prostatitis, Balanitis, Kolpitis, Adnexitis). An sonstigen Infektionen des Urogenitaltraktes erkrankten v.a. Patienten aus der late-onset Gruppe (s. Tabelle 52). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Infektionen im Urogenitaltrakt zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,269 bzw. p = 0,633).

Tabelle 52: Pyelonephritis, andere Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltraktes in den einzelnen Gruppen und Erregerspektrum

Infektionen	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Pyelonephritis	**8**	**1**		**6**		**1**		**0**	
p = 0,269	9,1%	2,9%	1,1%	14,3%	6,8%	14,3%	1,1%		
andere Harnwegs-	**16**	**5**		**10**		**1**		**0**	
infektionen p = 0,633	18,2%	14,7%	5,7%	23,8%	11,4%	14,3%	1,1%		
Pseudomonas aeruginosa	**1**	1							
E.coli	**2**	1		1					
Proteusbakterien	**1**			1					
Enterokokkus faecalis	**1**			1					
Infektionen des	**7**	**1**		**4**		**2**		**0**	
Genitaltraktes	8,0%	2,9%	1,1%	9,5%	4,5%	28,6%	2,3%		
Chlamydien	**1**			1					
Anaerobier	**1**			1					

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Pyelonephritis (early-, late-onset): p = 0,122; andere Harnwegsinfektionen (early-, late-onset): p = 0,393

IV.5.1.1.1 Häufigkeit der einzelnen Infektionen

Chronische Bronchitiden waren in der early- und late-onset Gruppe signifikant häufiger als bei den sek. CVID- und Agammaglobulinämie-Patientinnen (p = 0,032), ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Häufigkeiten von einzelnen Infektion in den verschiedenen Gruppen (s. Tabelle 53).

Tabelle 53: Anzahl der Häufigkeit der Infektion in den einzelnen Gruppen

Häufigkeit der Infektion	Anzahl		early-onset			late-onset			sek. CVID			Agamma.		
		G %		P (%)	G (%)		P (%)	G (%)		P (%)	G (%)		P (%)	G (%)
Sinusitis	70		24			36			6			4		
p= 0,861														
< 3x/ Jahr	**18**	20,5%	**5**	14,7%	5,7%	**9**	21,4%	10,2%	**3**	42,9%	3,4%	**1**	20,0%	1,1%
> 3x/ Jahr	**12**	13,6%	**4**	11,8%	4,5%	**6**	14,3%	6,8%	**1**	14,3%	1,1%	**1**	20,0%	1,1%
chronisch	**36**	40,9%	**13**	38,2%	14,8%	**19**	45,2%	21,6%	**2**	28,6%	2,3%	**2**	40,0%	2,3%
keine Angabe	4		2			2			0			0		
Otitis	51		24			20			4			3		
p= 0,113														
< 3x/ Jahr	**32**	36,4%	**13**	38,2%	14,8%	**14**	33,3%	15,9%	**4**	57,1%	4,5%	**1**	20,0%	1,1%
> 3x/ Jahr	**12**	13,6%	**8**	23,5%	9,1%	**4**	9,5%	4,5%	**0**			**0**		
chronisch	**7**	8,0%	**3**	8,8%	3,4%	**2**	4,8%	2,3%	**0**			**2**	40,0%	2,3%
keine Angabe	0		0			0			0			0		
Bronchitis	80		32			38			6			4		
p= 0,032														
< 3x/ Jahr	**19**	21,6%	**6**	17,6%	6,8%	**8**	19,0%	9,1%	**5**	71,4%	5,7%	**0**		
> 3x/ Jahr	**10**	11,4%	**5**	14,7%	5,7%	**3**	7,1%	3,4%	**0**			**2**	40,0%	2,3%
chronisch	**49**	55,7%	**20**	58,8%	22,7%	**26**	61,9%	29,5%	**1**	14,3%	1,1%	**2**	40,0%	2,3%
keine Angabe	2		1			1			0			0		
Pneumonie	63		26			30			5			2		
p= 0,707														
< 3x/ Jahr	**52**	59,1%	**20**	58,8%	22,7%	**25**	59,5%	28,4%	**5**	71,4%	5,7%	**2**	40,0%	2,3%
> 3x/ Jahr	**9**	10,2%	**5**	14,7%	5,7%	**4**	9,5%	4,5%	**0**			**0**		
keine Angabe	2		1			1			0			0		
Gastroint. Infekt.	46		15			26			2			3		
p= 0,458														
< 3x/ Jahr	**26**	29,5%	**9**	26,5%	10,2%	**14**	33,3%	15,9%	**1**	14,3%	1,1%	**2**	40,0%	2,3%
> 3x/ Jahr	**5**	5,7%	**2**	5,9%	2,3%	**2**	4,8%	2,3%	**0**			**1**	20,0%	1,1%
chronisch	**13**	14,8%	**3**	8,8%	3,4%	**9**	21,4%	10,2%	**1**	14,3%	1,1%	**0**		
keine Angabe	2		1			1			0			0		
Pilzinfektionen	45		15			23			5			2		
p= 0,917														
< 3x/ Jahr	**26**	29,5%	**9**	26,5%	10,2%	**11**	26,2%	12,5%	**4**	57,1%	4,5%	**2**	40,0%	2,3%
> 3x/ Jahr	**4**	4,5%	**1**	2,9%	1,1%	**3**	7,1%	3,4%	**0**			**0**		
chronisch	**13**	14,8%	**5**	14,7%	5,7%	**7**	16,7%	8,0%	**1**	14,3%	1,1%	**0**		
keine Angabe	2		0			2			0			0		
Parasiteninf.	12		5			7			0			0		
p= 0,856														
< 3x/ Jahr	**11**	12,5%	**5**	14,7%	5,7%	**6**	14,3%	6,8%	**0**			**0**		
> 3x/ Jahr	**0**		**0**			**0**			**0**			**0**		
chronisch	**0**		**0**			**0**			**0**			**0**		
keine Angabe	1		0			1			0			0		

Anm.: P (%) = % von der Patientengruppe, G (%) = % der Gesamtzahl
Sinusitis (early-, late-onset): p = 0,541; Otitis (early-, late-onset): p = 0,105; Bronchitis (early-, late-onset): p = 0,810
Pneumonie (early-, late-onset): p = 0,690; Gastroint. Infektionen (early-, late-onset): p = 0,271
Pilzinfektionen (early-, late-onset): p = 0,875; Parasiteninfektionen (early-, late-onset): p = 1,0

IV.5.1.1.2 Mittlere Erkrankungsdauer der einzelnen Infektionen

Die mittlere Erkrankungsdauer bei Pneumonien war in den Gruppen early-onset, late-onset und Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant länger als bei den sekundären CVID-Patienten (p = 0,026), s. Tabelle 54.

Tabelle 54: Mittlere Erkrankungsdauer der einzelnen Infektionen der erkrankten Patienten in den einzelnen Gruppen

Infektionen	mittlere Erkrankungsdauer in Jahren ± SD (Bereich)									
	Gesamt		early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
Sinusitis	13,9 ± 9,1	(1 - 38)	14,3 ± 8,9	(3 - 38)	13,9 ± 8,9	(1 - 38)	15,8 ± 10,9	(2 - 31)	10 ± 11,6	(1 - 27)
p= 0,609										
Otitis	6,2 ± 7,3	(1 - 42)	6,5 ± 5,6	(1 - 22)	7,2 ± 9,9	(1 - 42)	1 ± 0	(1 - 1)	4,3 ± 3,1	(1 - 7)
p= 0,084										
Bronchitis	14,8 ± 9,5	(1 - 43)	12,9 ± 8,2	(1 - 38)	16,2 ± 10,7	(2 - 43)	17,6 ± 10	(3 - 31)	13,3 ± 6,5	(7 - 22)
p= 0,549										
Pneumonie	5 ± 3,9	(1 - 19)	5,9 ± 4,4	(2 - 19)	4,8 ± 3,5	(1 - 15)	1,6 ± 1,3	(1 - 4)	6,5 ± 2,1	(5 - 8)
p= 0,026										
Gastrointest. Infekt.	8,1 ± 9,8	(1 - 42)	6,6 ± 7,5	(1 - 22)	7,8 ± 9,3	(1 - 40)	25 ± 24	(8 - 42)	5 ± 4,6	(1 - 10)
p= 0,464										
Pilzinfektionen	3,8 ± 4,7	(1 - 22)	3,2 ± 4,3	(1 - 18)	4,7 ± 5,4	(1 - 22)	2,8 ± 1,5	(1 - 4)	1 ± 0	(1 - 1)
p= 0,319										
Parasiteninfektionen	1,9 ± 2,7	(1 - 10)	1,2 ± 0,5	(1 - 2)	2,5 ± 3,7	(1 - 10)	0	0	0	0
p= 1,0										

Anm.: Sinusitis (early-, late-onset): p = 0,805; Otitis media (early-, late-onset): p = 0,545; Bronchitis (early-, late-onset): p =0,250
Pneumonie (early-, late-onset): p = 0,322; Gastrointest. Infektionen (early-, late-onset): p = 0,947
Pilzinfektionen (early-, late-onset): p = 0,338; Parasiteninfektionen (early-, late-onset): p = 1,0

IV.5.2 Opportunistische Infektionen

4 Patienten (4,5%) erkrankten an einer opportunistischen Infektion. Es traten 2 Fälle von *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonien auf (jeweils ein Patient aus der early- und late-onset Gruppe). Eine late-onset Patientin hatte eine Kryptokokken-Meningitis und eine early-onset Patientin eine Kryptosporiden-Colitis (s. Tabelle 55).

Tabelle 55: Opportunistische Infektionen

Geschlecht	Gruppe	Opportunistische Infektion
F	early-onset	*Pneumocystis jirovecii (carini)*-Pneumonie
F	early-onset	Kryptosporiden-Colitis
F	late-onset	*Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie
F	late-onset	Kryptokokken-Meningitis

IV.5.3 Virusinfektionen

Die Virusinfektionen unserer Studienkohorte sind in Tabelle 56 detailliert gelistet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. dem Auftreten der einzelnen Virusinfektionen zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 56: Virusinfektionen in den einzelnen Gruppen

Virusinfektion	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Infektiöse Mononukleose	**4**	**1**		**2**		**1**		**0**	
p= 0,552	4,5%	2,9%	1,1%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
Infektiöse Mononukleose mit Hepatosplenomegalie	**2** 2,3%	**0**		**2** 4,8%	2,3%	**0**		**0**	
Herpes Simplex	**40**	**14**		**21**		**2**		**3**	
p= 0,499	45,5%	41,2%	15,9%	50,0%	23,9%	28,6%	2,3%	60,0%	3,4%
Herpes Zoster	**15**	**3**		**9**		**2**		**1**	
p= 0,279	17,0%	8,8%	3,4%	21,4%	10,2%	28,6%	2,3%	20,0%	1,1%
Enterovirale Infektionen	**8**	**3**		**4**		**0**		**1**	
p= 0,730	9,1%	8,8%	3,4%	9,5%	4,5%			20,0%	1,1%
Hepatitis C	**5** 5,7%	**4** 11,8%	4,5%	**0**		**0**		**1** 20,0%	1,1%
Poliomyelitis	**2** 2,3%	**2** 5,9%	2,3%	**0**		**0**		**0**	
Schwere Varizelleninfektion	**7**	**2**		**3**		**2**		**0**	
p= 0,227	8,0%	5,9%	2,3%	7,1%	3,4%	28,6%	2,3%		
Schwere Maserninfektion	**2** 2,3%	**1** 2,9%	1,1%	**1** 2,4%	1,1%	**0**		**0**	
Schwere Mumpsinfektion	**1** 1,1%	**1** 2,9%	1,1%	**0**		**0**		**0**	
CMV-Infektion	**1** 1,1%	**0**		**0**		**1** 14,3%	1,1%	**0**	

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Infektiöse Mononukleose (early-, late-onset): p = 0,683; Herpes Simplex (early-, late-onset): p = 0,341
Herpes Zoster (early-, late-onset): p = 0,115; Enterovirale Infektionen (early-, late-onset): p = 0,878;
Schwere Varizelleninfektion (early-, late-onset): p = 0,826

IV.5.3.1 Infektiöse Mononukleose

Insgesamt erkrankten 4 Patienten (4,5%) an infektiöser Mononukleose, je ein Patient in der early-onset und sek. CVID-Gruppe und 2 Patienten in der late-onset Gruppe. Die late-onset Patienten hatten eine begleitende Hepatosplenomegalie.

IV.5.3.2 Varizelleninfektion und Herpes Zoster

An einer schwer verlaufenden Varizelleninfektion erkrankten insgesamt 7 Patienten (8,0%). Hiervon waren 3 late-onset Patienten (7,1%) und je 2 Patienten aus der early-onset (5,9%) und sek. CVID-Gruppe (28,6%) betroffen.

Herpes Zoster trat bei 15 von 88 Patienten (17%) auf. 3 early-onset Patienten (8,8%), 9 late-onset Patienten (21,4%), 2 sek. CVID-Patienten (28,6%) und eine Agammaglobulinämie-Patientin (20%) erkrankten an Herpes Zoster. Die mittlere Erkrankungsdauer bei Herpes Zoster betrug 2,9 Wochen und war bei late-onset Patienten signifikant länger als bei early-onset Patienten (p = 0,034, s. Tabelle 57).

Tabelle 57: Mittlere Erkrankungsdauer (in Wochen) bei Herpes Zoster

Gruppe	Mittlere Erkrankungsdauer in Wochen ± SD	Bereich
Gesamt p= 0,121	**2,9 ± 2**	**(1 - 8)**
early-onset	1,3 ± 0,6	(1 - 2)
late-onset	3,8 ± 2,3	(2 - 8)
sek. CVID	2 ± 0	(2 - 2)
Agamma.	3 ± 0	(3 - 3)

(early-, late-onset): p = 0,034

IV.5.3.3 Enterovirale Infektionen

8 von 88 Patienten (9,1%) erkrankten an enteroviralen Infektionen, 3 (8,8%) early-onset, 4 (9,5%) late-onset und eine Agammaglobulinämie-Patientin.

IV.5.3.4 Hepatitis C

Von Hepatitis C waren insgesamt 5 Patienten (5,7%) betroffen. Bei allen Patienten erfolgte die Infektion durch Verabreichung von kontaminierten Immunglobulinpräparaten. Retrospektiv konnte durch Abgleich der Chargennummer der verabreichten Immunglobulinpräparate die Infektion durch intravenöse Immunglobulingaben bei diesen 5 Patienten gesichert werden. 4 Patienten (11,8%) sind in der early-onset und eine Patientin (20%) in der Agammaglobulinämie-Gruppe.

IV.5.3.5 Poliomyelitis

An Poliomyelitis nach vorheriger Impfung erkrankten 2 Patienten aus der early-onset Gruppe mit Ausbildung von Paresen und Impfvirusausscheidung.

IV.5.3.6 Herpes simplex labialis

Herpes Simplex trat bei 40 Patienten (45,5%) auf. 14 early-onset Patienten (41,2%), 21 late-onset Patienten (50%), 2 sek. CVID-Patienten (28,6%) und 3 Agammaglobulinämie-Patientinnen (60%) waren von Herpes simplex betroffen.

IV.5.3.7 Andere Virusinfektionen

An einer schweren Maserninfektion nach vorheriger Impfung erkrankten 2 Patienten (2,3%) aus der early- und late-onset Gruppe. Eine schwere Mumpsinfektion (nach vorheriger Impfung) mit Ausbildung einer Meningitis wurde bei einem early-onset Patienten festgestellt. Ein Patient aus der sek. CVID-Gruppe mit Anamnese von chronischen Durchfällen war an einer CMV-Kolitis erkrankt.

IV.6 Autoimmunerkrankungen

20 von 88 Patienten (22,7%) entwickelten eine oder mehr Autoimmunerkrankungen; (7 early-onset, 9 late-onset, 3 sek. CVID und eine Agammaglobulinämie-Patientin). Die aufgetretenen Autoimmunerkrankungen sind detailliert in Tabelle 58 gelistet. In Tabelle 59 werden die Charakteristika der Patienten mit Autoimmunerkrankungen, ihrer Symptome und die durchgeführten Therapiestrategien dargestellt.

Tabelle 58: Autoimmunerkrankungen in den einzelnen Gruppen

Autoimmunerkrankung	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Vitiligo	**2**	**1**		**1**		**0**		**0**	
	2,3%	2,9%	1,1%	2,4%	1,1%				
Diabetes mellitus 1	**2**	**1**		**1**		**0**		**0**	
	2,3%	2,9%	1,1%	2,4%	1,1%				
Vasculitis syndrome	**2**	**1**		**1**		**0**		**0**	
	2,3%	2,9%	1,1%	2,4%	1,1%				
Aseptische Arthritis	**4**	**1**		**2**		**1**		**0**	
p=0,536	4,5%	2,9%	1,1%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
Hämolytische Anämie	**4**	**2**		**1**		**1**		**0**	
p=0,445	4,5%	5,9%	2,3%	2,4%	1,1%	14,3%	1,1%		
Immunthrombozytopenie	**6**	**2**		**3**		**0**		**1**	
p=0,534	6,8%	5,9%	2,3%	7,1%	3,4%			20,0%	1,1%
davon Evans Syndrom	**3**	**2**		**1**		**0**		**0**	
p=0,733	3,4%	5,9%	2,3%	2,4%	1,1%				
Zöliakie	**1**	**1**		**0**		**0**		**0**	
	1,1%	2,9%	1,1%						
Psoriasis	**2**	**1**		**1**		**0**		**0**	
	2,3%	2,9%	1,1%	2,4%	1,1%				
Autoimmunthyreoiditis	**1**	**0**		**1**		**0**		**0**	
	1,1%			2,4%	1,1%				
PNP	**1**	**0**		**1**		**0**		**0**	
	1,1%			2,4%	1,1%				
Perniziöse Anämie	**3**	**0**		**2**		**1**		**0**	
p=0,258	3,4%			4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Aseptische Arthritis (early-, late-onset): p = 0,676; AIHA (early-, late-onset): p = 0,442; AITP (early-, late-onset): p = 0,826; Evans Syndrome (early-, late-onset): p = 0,436; perniziöse Anämie (early-, late-onset): p = 0,197

Bei 5 Patienten war die erste Episode einer hämolytischen Anämie (AIHA) oder Thrombozytopenie (ITP) vor der Diagnosestellung des Immundefektes, insbesondere waren hiervon die 3 Patienten mit Evans-Syndrom betroffen. Bei einem late-onset Patienten erfolgte die erste Episode einer ITP nach der Diagnose CVID und bei einem sek. CVID-Patienten wurde die AIHA gleichzeitig zu einer bestehenden Hypogammaglobulinämie festgestellt. 3 Patienten, je einer aus der early-, late-onset und sek. CVID Gruppe wurden splenektomiert. Die beiden Patienten aus den prim. CVID-Gruppen wurden vor Diagnosestellung des Immundefektes splenektomiert, der sek. CVID-Patient wurde zum Zeitpunkt der Feststellung der AIHA und Hypogammaglobulinämie splenektomiert.

Tabelle 59: Autoimmunerkrankungen, Symptomatik und Behandlungsstrategien

Nr.	Autoimmunerkrankung	sex	Gruppe	Alter	Symptomatik	Behandlungsstrategie
1	Vitiligo	M	early-onset	9	Pigmentverlust der Haut	lokal Steroide, Ölbäder
2	Diabetes mell. Typ 1	M	early-onset	1	Hyperglykämie	Insulin subcutan
3	Vasculitis syndrome	F	early-onset	4	bläulich livide geschwollene Verfärbungen subcutan & epidermal	ASS
	Aseptische Arthritis			8	Polyarthralgie & Polyarthritis	NSAR
4	Hämolyt. Anämie *(vor CVID Diagnose)*	M	early-onset (verstorben)	3	Panzytopenie, Ikterus, direkter & indirekter Coombs-Test stark positiv, Wärme-AK positiv	Transfusionen, (androgene) Steroide, Antibiotika
	Immunthrombozytopenie *(vor CVID Diagnose)*			3	Hepatosplenomegalie, petechiale Blutungen	Transfusionen, (androgene) Steroide, Antibiotika, Splenektomie vor CVID Diagnose
5	Zöliakie	F	early-onset	1	Malassimilation & Malabsorption, Diarrhoe, Steatorrhoe	glutenfreie Diät
6	Psoriasis	M	early-onset	31	rissige, schuppige Haut	keine
7	Hämolyt. Anämie *(vor CVID Diagnose)*	M	early-onset (verstorben)	11	Anämie, Ikterus, Hepatosplemegalie, positiver Coombs-Test & Auto-AK gegen e im RH-System	Glukokortikosteroid- & Transfusionstherapie, IVIG, Danazol, Azathioprin
	Immunthrombozytopenie *(vor CVID Diagnose)*			11	Hämatome, petechiale & Schleimhautblutungen, positiver Coombs-Test	Glukokortikosteroid- & Transfusionstherapie, IVIG, Danazol, Azathioprin
8	Aseptische Arthritis	F	late-onset	46	Morgensteifigkeit, Schmerzen aller Finger	Indometacin, Sulfasalazin, Etanercept, Hydroxychloroquin
	Autimmunthyreoiditis			47	Hypothyreose	Schilddrüsen-Hormonsubstitution
9	Polyneuropathie	M	late-onset	46	Parästhesien	keine
10	Immunthrombozytopenie *(vor CVID Diagnose)*	M	late-onset	18	Neigung zu blauen Flecken (Hämatombildung), verlängerte Blutungszeit bei Traumata, Hämaturie	Glukokortikosteroide, IVIG, Splenektomie vor CVID Diagnose
	Vitiligo			19	Depigmentierung der Haut	keine
11	Perniziöse Anämie	M	late-onset	31	Vit B12- & Intrinsic-Faktormangel	VitB12-Substitution
12	Hämolyt. Anämie *(vor CVID Diagnose)*	F	late-onset	9	Anämie mit Wärme-Auto-AK	Transfusionen, Steroide
	Immunthrombozytopenie *(vor CVID Diagnose)*			15	Hautblutungen, Petechien	IVIG, Steroide
	Diabetes mell. Typ 1			27	Glucosurie, Hyperglykämie	Insulin subcutan
13	Immunthrombozytopenie *(nach CVID Diagnose)*	F	late-onset	56	Petechien	Steroide
14	Psoriasis	M	late-onset	18	nässende, brennende Hautplatten	Salizylöl, kortisonhaltige Salbe
15	Perniziöse Anämie	F	late-onset	32	Vit B12- & Intrinsic-Faktormangel	VitB12-Substitution
16	Aseptische Arthritis	M	late-onset (verstorben)	51	aseptische Arthritiden mit symmetrischem Befall der unteren Extremität (v.a. Fußgelenke)	IVIG

16	Vasculitis syndrome			54	diffuse Blutungen v.a. an den Streckseiten der oberen und unteren Extremität bei Abfall des IgG-Spiegels	IVIG
17	Aseptische Arthritis	M	sek. CVID	11	Gelenkschmerzen asymmetrisch	NSAR, Methotrexat, Steroide; Akupunktur
18	Hämolyt. Anämie *(gleichzeitig Hypo-gammaglobulinämie)*	M	sek. CVID	19	Coombs-positive WärmeAutoAK-Hämolyse	Glukokortikosteroide, Splenektomie gleichzeitig zur Diagnose
19	Perniziöse Anämie	M	sek. CVID	55	Vit B12- & Intrinsic-Faktormangel, funikuläre Myelose	VitB12-Substitution
20	Immunthrombozytopenie *(vor CVID Diagnose)*	F	Agamma	2	petechiale Blutungen insb. nach Infektionen, rez. Thrombopenien	IVIG, Glukokortikosteroide mit antibiotischer Abschirmung

IV.7 Körperlicher Untersuchungsbefund und chirurgische Eingriffe

Die körperlichen Untersuchungsbefunde unserer Patienten aus den einzelnen Gruppen sind detailliert in Tabelle 60 aufgestellt. In Tabelle 61 sind Anzahl und Art der durchgeführten chirurgischen Eingriffe aufgelistet.

Tabelle 60: Körperlicher Untersuchungsbefund

Körperlicher Untersuchungsbefund	**Anzahl**	**early-onset**		**late-onset**		**sek. CVID**		**Agamma.**	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Splenomegalie	**43**	**14**		**23**		**3**		**3**	
p=0,655	48,9%	41,2%	15,9%	54,8%	26,1%	42,9%	3,4%	60,0%	3,4%
davon Splenektomie	**5**	**2**		**2**		**1**		**0**	
p=0,607	5,7%	5,9%	2,3%	4,8%	2,3%	14,3%	1,1%		
Hepatosplenomegalie	**20**	**9**		**7**		**3**		**1**	
p=0,380	22,7%	26,5%	10,2%	16,7%	8,0%	42,9%	3,4%	20,0%	1,1%
klin. LK-Vergrößerungen	**44**	**15**		**22**		**6**		**1**	
p=0,135	50,0%	55,9%	21,6%	52,4%	25,0%	85,7%	6,8%	20,0%	1,1%
davon diffus	**11**	**3**		**5**		**3**		**0**	
p=0,135	12,5%	8,8%	3,4%	11,9%	5,7%	42,9%	3,4%		
oder persistierend	**8**	**2**		**4**		**2**		**0**	
p=0,301	9,1%	5,9%	2,3%	9,5%	4,5%	28,6%	2,3%		
Chirurgische Eingriffe	**71**	**24**		**36**		**7**		**4**	
p=0,213	80,7%	70,6%	27,3%	85,7%	40,9%	100,0%	8,0%	80,0%	4,5%
Kleinwuchs	**12**	**7**		**3**		**1**		**1**	
p=0,233	13,6%	20,6%	8,0%	7,1%	3,4%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
Dysmorphiestigmata	**6**	**4**		**0**		**1**		**1**	
p=0,030	6,8%	11,8%	4,5%			14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
Mikrozephalie	**2**	**1**		**0**		**0**		**1**	
p=0,066	2,3%	2,9%	1,1%					20,0%	1,1%

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Splenomegalie (early-, late-onset): p = 0,239; Splenektomie (early-, late-onset): p = 0,828; Hepatosplenomegalie (early-, late-onset): p = 0,297; LK-Vergrößerungen (early-, late-onset): p = 0,474; Chirurgische Eingriffe (early-, late-onset): p = 0,090; Kleinwuchs (early-, late-onset): p = 0,082; **Dysmorphiestigmata (early-, late-onset): p = 0,025;** Mikrozephalie (early-, late-onset): p = 0,274

IV.7.1 Chirurgische Eingriffe

Bei insgesamt 71 Patienten (80,7%) wurden chirurgische Eingriffe durchgeführt.

Tabelle 61: Chirurgische Eingriffe in den einzelnen Gruppen

Chirurgische Eingiffe	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Adenoide	**18**	**13**		**3**		**1**		**1**	
p=0,006	20,5%	38,2%	14,8%	7,1%	3,4%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
Tonsillen	**23**	**7**		**14**		**2**		**0**	
p=0,393	26,1%	20,6%	8,0%	33,3%	15,9%	28,6%	2,3%		
Lymphknoten	**12**	**4**		**5**		**3**		**0**	
p=0,120	13,6%	11,8%	4,5%	11,9%	5,7%	42,9%	3,4%		
Tympanoplastik	**8**	**6**		**0**		**0**		**2**	
p=0,002	9,1%	17,6%	6,8%					40,0%	2,3%
Lunge	**6**	**3**		**1**		**1**		**1**	
p=0,150	6,8%	8,8%	3,4%	2,4%	1,1%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
NNH	**14**	**3**		**10**		**0**		**1**	
p=0,198	15,9%	8,8%	3,4%	23,8%	11,4%			20,0%	1,1%
Sonstige	**57**	**16**		**33**		**5**		**3**	
p=0,029	64,8%	47,1%	18,2%	71,4%	37,5%	71,4%	5,7%	60,0%	3,4%

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl; Mehrfachnennungen waren mgl.
Adenoide (early-, late-onset): p = 0,001; Tonsillen (early-, late-onset): p = 0, 217; LK (early-, late-onset): p = 0,663;
Tympanoplastik (early-, late-onset): p = 0,005; Lunge (early-, late-onset): p = 0,211; NNH (early-, late-onset): p = 0,085;
Sonstige (early-, late-onset): p = 0,004

Von 43 Patienten mit Splenomegalie wurden 5 Patienten (5,7%) splenektomiert, je 2 Patienten aus der early- und late-onset Gruppe und ein sek. CVID-Patient (s. Tabelle 60). Von den 5 Patienten, die splenektomiert wurden, sind 3 an septischen Komplikationen verstorben und ein sek. CVID-Patient an einer Sepsis erkrankt (s. Tabelle 62).

Tabelle 62: Outcome der Patienten mit Splenektomie

Gruppe	Geschlecht	Outcome der splenektomierten Patienten
early-onset	M	mit 14 Jahren an Sepsis verstorben
early-onset	M	mit 18 Jahren an Sepsis verstorben
late-onset	M	lebt
late-onset	M	mit 34 Jahren an Sepsis verstorben
sek. CVID	M	lebt, an Pneumokokkensepsis erkrankt

Bei 12 Patienten (13,6%, 4 early-onset, 5 late-onset und 3 sek. CVID-Patienten) erfolgte eine diagnostische Lymphknotenentfernung.

Adenoide Vegetationen wurden bei 18 Patienten entfernt. Hiervon waren v.a. early-onset Patienten signifikant betroffen (p = 0,006). Tonsillektomien wurden bei 23 Patienten durchgeführt (kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen). Eine Tympanoplastik erfolgte bei 8 Patienten und wurde signifikant häufig in der early-onset Gruppe durchgeführt (p = 0,002). Operationen an den Nasennebenhöhlen erfolgten bei 14 Patienten und an der Lunge (z.B. Bronchiektasienentfernung) bei 6 Patienten (keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen). 57 Patienten hatten nicht mit

CVID in Verbindung stehende Operationen, wie Herniotomien, Appendektomien usw., s. Tabelle 61.

Nasennebenhöhlen-Operationen waren signifikant mit dem Auftreten von chronischer Bronchitis (p = 0,049, d.h. von 14 Patienten, die an den NNH operiert worden sind, litten 11 Patienten an chronischer Bronchitis) und Bronchiektasien (p = 0,030, d.h. von 14 Patienten, die an den NNH operiert worden sind, hatten 8 Patienten Bronchiektasien) assoziiert, s. Tabelle 63.

Adnenotomien waren signifikant mit dem Auftreten von Otitiden (p = 0,011, d.h. 15 von insgesamt 18 Patienten, die an Adenoiden Vegetationen operiert werden mussten, litten an Otitis media) und Bronchiektasien (p = 0, 018, d.h. 10 von insgesamt 18 Patienten, die an Adenoiden Vegetationen operiert werden mussten, hatten Bronchiektasien) assoziiert, s. Tabelle 63.

Tympanoplastiken waren signifikant mit dem Auftreten von Otitiden (p = 0,029, d.h. alle Patienten, bei denen eine Tympanoplastik durchgeführt werden musste, waren an Otitis media erkrankt) und chronischer Otitis (p = 0,001, d.h. 4 von 8 Patienten, bei denen eine Tympanoplastik durchgeführt werden musste, litten an chronischer Otitis) assoziiert, s. Tabelle 63.

Operative Lymphknotenentfernungen waren signifikant mit dem Auftreten von Pneumonien (p = 0,023, d.h. alle 12 Patienten, bei denen Lymphknoten chirurgisch entfernt wurden, waren an Pneumonien erkrankt) assoziiert, s. Tabelle 63.

Tabelle 63: Zusammenhang von einzelnen Operationen mit dem Auftreten von Infektionen bzw. Bronchiektasien

Korrelation von	Pat. Anzahl	
NNH-OP + Sinusitis	14	p = 0,062
NNH-OP + chronische Sinusitis	11	p = 0,172
NNH-OP + chronischer Bronchitis	11	**p = 0,049**
NNH-OP + Bronchitiden	14	p = 0,213
NNH-OP + Otitiden	9	p = 0,829
NNH-OP + chronische Otitiden	3	p = 0,152
NNH-OP + Pneumonien	12	p = 0,245
NNH-OP + Bronchiektasien	8	**p = 0,030**
Adenenotomien + Sinusitiden	18	p = 0,142
Adenenotomien + chronische Sinusitiden	12	p = 0,142
Adnenotomien + Otitiden	15	**p = 0,011**
Adnenotomien + chronische Otitiden	4	p = 0,189
Adnenotomien + Bronchitiden	18	p = 0,146
Adnenotomien + chronische Bronchitiden	13	p = 0,444
Adnenotomien + Pneumonien	16	p = 0,088
Adnenotomien + Bronchiektasien	10	**p = 0,018**

Tympanoplastik + Otitiden	8	**p = 0,029**
Tympanoplastik + chron. Otitiden	4	**p = 0,001**
Tympanoplastik + Sinusitiden	7	p = 0,717
Tympanoplastik + chronische Sinusitiden	4	p = 0,802
Tympanoplastik + Bronchitis	8	p = 0,367
Tympanoplastik + chronische Bronchitis	6	p = 0,651
Tympanoplastik + Pneumonien	6	p = 0,902
Tympanoplastik + Bronchiektasien	4	p = 0,265
LK-OP + Pneumonien	12	**p = 0,023**
LK-OP + Bronchitiden	11	p = 0,989
LK-OP + chronische Bronchitiden	5	p = 0,297
LK-OP + Sinusitiden	10	p = 0,968
LK-OP + Otitiden	8	p = 0,703
Tonsillektomie + Pneumonien	15	p = 0,537
Tonsillektomien + Bronchitiden	22	p = 0,407
Tonsillektomien + chronischer Bronchitis	11	p = 0,566
Tonsillektomie + Sinusitiden	21	p = 0,208
Tonsillektomie + chronische Sinusitiden	11	p = 0,942
Tonsillektomie + Otitiden	16	p = 0,361
Lungen-OP + Sinusitiden	6	p = 0,248
Lungen-OP + chronische Sinusitiden	4	p = 0,510
Lungen-OP + Bronchitiden	6	p = 0,440
Lungen-OP + chronische Bronchitiden	3	p = 0,837
Lungen-OP + Pneumonien	5	p = 0,559
Lungen-OP + Bronchiektasien	3	p = 0,341
Lungen-OP + Otitiden	5	p = 0,258

IV.7.2 Kleinwuchs und Dysmorphiestigmata

12 Patienten (13,6%) waren kleinwüchsig, unterhalb der 3. Perzentile (7 early-onset, 3 late-onset und je ein Patient aus der sek. CVID und Agammaglobulinämie-Gruppe, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen). Bei 6 Patienten (6,8%) wurden Dysmorphiestigmata dokumentiert (4 early-onset und je ein sek. CVID und eine Agammaglobulinämie-Patientin). Dysmorphiestigmata zeigten sich in der early-onset Gruppe signifikant gehäuft (p = 0,030). Bei je einem Patienten aus der early-onset und Agammaglobulinämie Gruppe bestand eine Mikrozephalie unterhalb der 3. Perzentile.

IV.8 Laborparameter

In den Tabellen 64 - 84 sind die Laborparameter der einzelnen Gruppen bei Diagnosestellung detailliert aufgelistet. Differenziert wurden die Werte für männliche und weibliche Patienten.

IV.8.1 Immunglobulinwerte

IV.8.1.1 IgG

Das IgG lag in der Gesamtkohorte im Mittel bei bei 194mg/dl, männliche Patienten hatten im Mittel einen IgG-Wert von 227mg/dl und weibliche Patienten 163mg/dl.

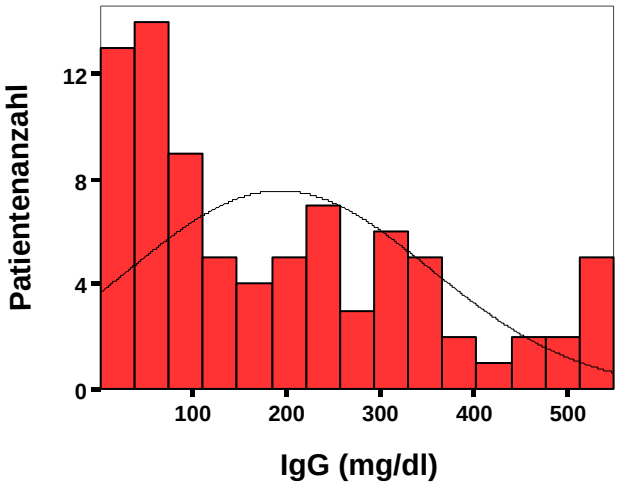
Bei early-onset, late-onset und Agammaglobulinämie-Patienten zeigten sich signifikant niedrigere IgG-Werte als bei den sek. CVID-Patienten (p = 0,011, s. Tabelle 64). Weibliche Patienten hatten in allen Gruppen im Mittel niedrigere IgG-Werte (p = 0134, keine Signifikanz) als männliche.

Tabelle 64: Mittelwerte für IgG in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgG (mg/dl) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	**p= 0,011**	**194 ± 160**	227 ± 177	163 ± 137	(2,2 - 549)
early-onset		**201 ± 150**	217 ± 166	176 ± 122	(9 - 549)
late-onset		**162 ± 157**	207 ± 188	127 ± 120	(2,2 - 547)
sek. CVID		**392 ± 84**	403 ± 119	381 ± 55	(319 - 539)
Agamma.		**158 ± 179**		158 ± 179	(22 - 358)

Normbereich: 700 – 1600mg/dl für Erwachsene
(early-, late-onset): p = 0,110; (Männer, Frauen): p = 0,134

Graphik 15: Häufigkeitsverteilung der IgG-Werte



IV.8.1.1.1 IgG-Subklassen

In den Tabellen 65 – 68 sind die IgG-Subklassen für die einzelnen Gruppen detailliert aufgelistet. Die IgG-Subklassenwerte waren in allen Gruppen unterhalb des Normbereiches signifikant reduziert bis auf das IgG1 bei den sek. CVID-Patienten. Im Mittel hatten weibliche Patienten niedrigere Werte für IgG-Subklassen (keine Signifikanz) als männliche.

Tabelle 65: Mittelwerte für IgG1 in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgG 1 (g/l) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,053	**1,98 ± 1,45**	2,41 ± 1,53	1,61 ± 1,3	(0,1 - 5,2)
early-onset		**1,85 ± 1,37**	2,14 ± 1,45	1,43 ± 1,23	(0,1 - 4,6)
late-onset		**1,65 ± 1,35**	2,17 ± 1,42	1,24 ± 1,22	(0,1 - 4,05)
sek. CVID		**4,13 ± 0,83**	4,57 ± 0,89	3,69 ± 0,69	(3,2 - 5,2)
Agamma.		**1,7 ± 1,13**		1,7 ± 1,13	(0,38 - 2,92)

Normbereich: 3,38 – 8,71g/l ; (early-, late-onset): p = 0,601; (Männer, Frauen): p = 0,087

Tabelle 66: Mittelwerte für IgG2 in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgG 2 (g/l) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,357	**0,62 ± 0,54**	0,59 ± 0,47	0,65 ± 0,6	(0,003 - 2,1)
early-onset		**0,52 ± 0,43**	0,48 ± 0,47	0,56 ± 0,42	(0,003 - 1,4)
late-onset		**0,56 ± 0,52**	0,74 ± 0,55	0,42 ± 0,48	(0,077 - 1,64)
sek. CVID		**0,95 ± 0,77**	0,53 ± 0,05	1,38 ± 1,03	(0,495 - 2,1)
Agamma.		**0,99 ± 0,76**		0,99 ± 0,76	(0,325 - 1,98)

Normbereich: 1,54 – 5,1g/l; (early-, late-onset): p = 0,940; (Männer, Frauen): p = 0,967

Graphiken 16: Häufigkeitsverteilung der IgG1- und IgG2-Werte

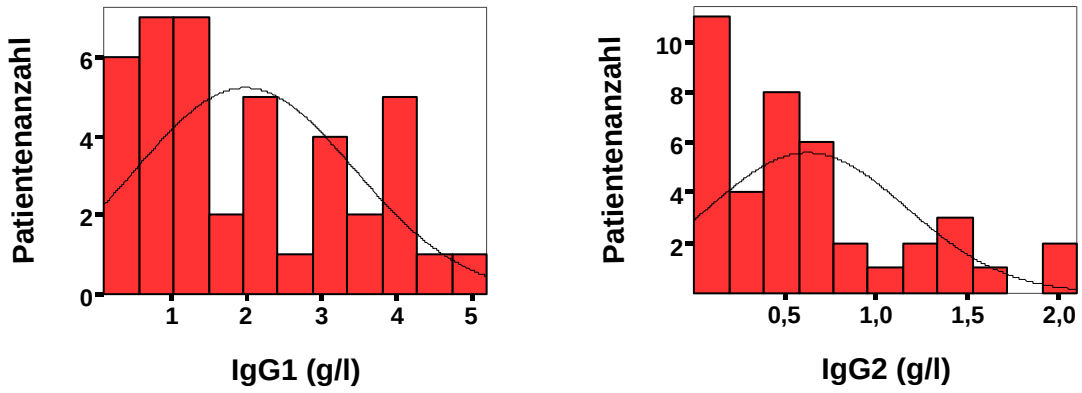


Tabelle 67: Mittelwerte für IgG3 in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgG 3 (g/l) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,698	**0,242 ± 0,259**	0,295 ± 0,275	0,196 ± 0,241	(0,02 - 1,07)
early-onset		**0,261 ± 0,287**	0,326 ± 0,339	0,165 ± 0,166	(0,02 - 1,02)
late-onset		**0,254 ± 0,289**	0,272 ± 0,238	0,239 ± 0,338	(0,025 - 1,07)
sek. CVID		**0,237 ± 0,115**	0,235 ± 0,092	0,24 ± 0,176	(0,115 - 0,364)
Agamma.		**0,128 ± 0,109**		0,128 ±	(0,02 - 0,28)

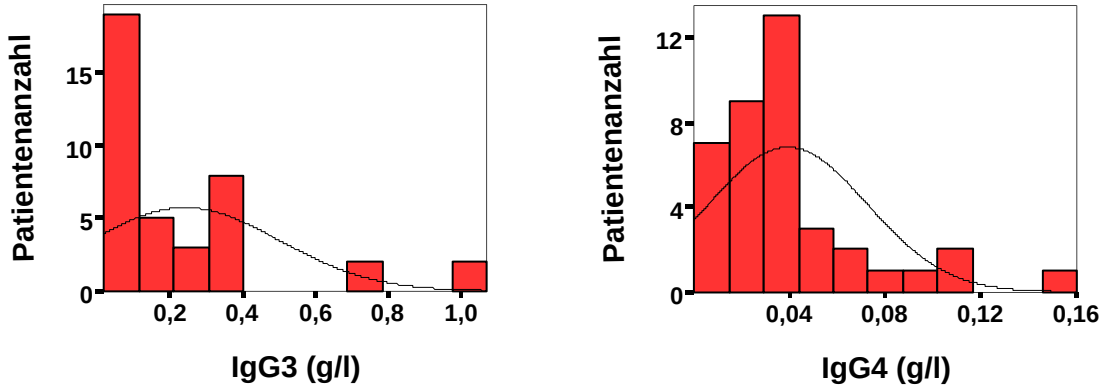
Normbereich: 0,32 – 1,15g/l; (early-, late-onset): p = 0,968; (Männer, Frauen): p = 0,155

Tabelle 68: Mittelwerte für IgG4 in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgG 4 (g/l) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,380	**0,039 ± 0,033**	0,037 ± 0,031	0,041 ± 0,035	(0,0001 - 0,16)
early-onset		**0,027 ± 0,015**	0,026 ± 0,019	0,028 ± 0,008	(0,0001 - 0,06)
late-onset		**0,043 ± 0,034**	0,054 ± 0,041	0,034 ± 0,027	(0,003 - 0,114)
sek. CVID		**0,049 ± 0,031**	0,027 ± 0,013	0,072 ± 0,026	(0,0018 - 0,091)
Agamma.		**0,063 ± 0,066**		0,063 ± 0,066	(0,02 - 0,16)

Normbereich: 0,06 – 1,1g/l; (early-, late-onset): p = 0,204; (Männer, Frauen): p = 0,745

Graphiken 16: Häufigkeitsverteilung der IgG3- und IgG4-Werte



IV.8.1.2 IgA

In der Gesamtkohorte lag das IgA im Mittel bei 25,4mg/dl. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,090).

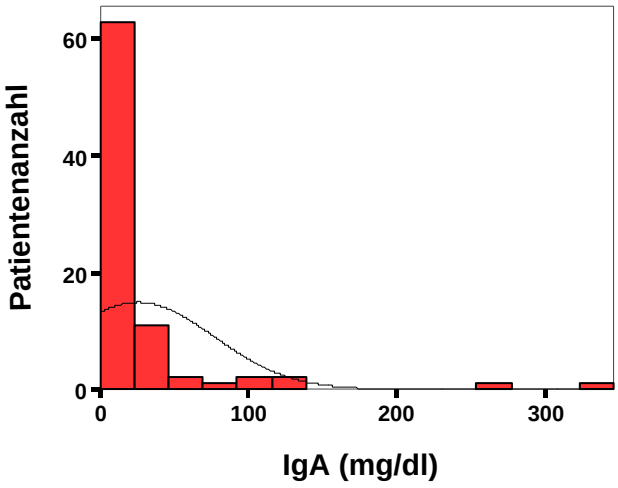
Bei den männlichen Patienten wurde ein IgA im Mittel bei 36,8mg/dl festgestellt und bei den weiblichen Patienten bei14,8mg/dl. Weibliche Patienten hatten in den beiden CVID-Gruppen im Mittel niedrigere IgA-Werte als männliche, in der sek. CVID-Gruppe waren die IgA-Werte für Frauen im Mittel höher.

Tabelle 69: Mittelwerte für IgA in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgA (mg/dl) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,090	**25,4 ± 51,2**	36,8 ± 70,6	14,8 ± 16,1	(0 - 346)
early-onset		**23,8 ± 47,8**	30,9 ± 59,3	12,1 ± 11,6	(1 - 254)
late-onset		**27,3 ± 59,9**	45,2 ± 88,4	14 ± 15,7	(0 - 346)
sek. CVID		**32,4 ± 21,4**	28,3 ± 13	36,4 ± 30,4	(14,2 - 71)
Agamma.		**12,1 ± 11,7**		12,1 ± 11,7	(1 - 31)

Normbereich: 70 – 400mg/dl für Erwachsene
(early-, late-onset): p = 0,803; (Männer, Frauen): p = 0,409

Graphik 17: Häufigkeitsverteilung der IgA-Werte



34 Patienten (38,6%) hatten IgA-Werte unter der Nachweisgrenze von 7mg/dl (s. Tabelle 70). In der early-onset Gruppe hatten 15 von 34 Patienten IgA-Werte unter 7mg/dl, in der late-onset 17 von 42 Patienten und in der Agammaglobulinämie-Gruppe gab es 2 von 5 Patientinnen (p = 0,149).

Tabelle 70: IgA-Mangel unterhalb der Nachweisgrenze in den einzelnen Gruppen

IgA-Mangel	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
< 7mg/dl	**34**	**15**		**17**		**0**		**2**	
p=0,149	38,6%	44,1%	17,0%	40,5%	19,3%			40,0%	2,3%

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl, (early-, late-onset): p = 0,817

IV.8.1.3 IgM

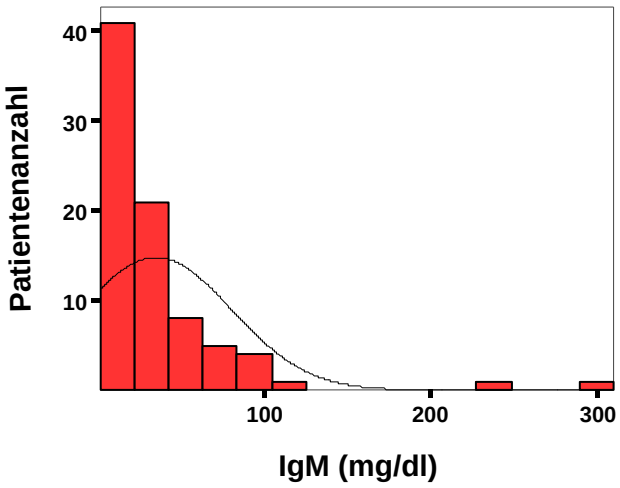
In der Gesamtkohorte lag das IgM im Mittel bei 35,2mg/dl. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,813). Bei den männlichen Patienten wurde ein IgM im Mittel bei 42,3mg/dl festgestellt und bei den weiblichen Patienten bei 28,7mg/dl (p = 0,993). Weibliche Patienten hatten in der late-onset und in der sek. CVID-Gruppe im Mittel niedrigere IgM-Werte als männliche, in der early-onset-Gruppe waren die IgM-Werte annähernd für beide Geschlechter gleich.

Tabelle 71: Mittelwerte für IgM in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgM (mg/dl) ± SD			
			Männer	Frauen	Bereich
Gesamt	p=0,813	**35,2 ± 45,5**	42,3 ± 61,2	28,7 ± 22,6	(1,8 - 310)
early-onset		**29 ± 23,3**	29,1 ± 26	28,9 ± 19,3	(3 - 96,2)
late-onset		**35,3 ± 42,7**	43,5 ± 58,3	29,3 ± 25,9	(1,8 - 231)
sek. CVID		**77 ± 116**	119,7 ± 164,9	34,4 ± 31,4	(3,2 - 310)
Agamma.		**22,4 ± 10,3**		22,4 ± 10,3	(8 - 36)

Normbereich: 40 – 230mg/dl für Erwachsene
(early-, late-onset): p = 0,972; (Männer, Frauen): p = 0,993

Graphik 18: Häufigkeitsverteilung der IgM-Werte



Patienten, die Bronchiektasien ausgebildet haben, hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere IgG-, IgM- und IgA-Werte als Patienten ohne Bronchiektasien (s. Tabelle 72). Patienten, die an Pneumonien, Bronchitiden bzw. Sinusitiden erkrankt sind, hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere Ig-Werte als Patienten ohne Infektionen der oberen und unteren Luftwege. Patienten, die an einer chronisch fortgeschrittenen Lungenerkrankung (chronic lung disease, CLD) leiden und Patienten mit Bronchiektasien, zeigten bei Diagnosestellung die niedrigsten Ig-Werte. Patienten, die eine Splenomegalie entwickelt haben, zeigten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere IgM-Werte als Patienten ohne Splenomegalie.

Tabelle 72: Ig-Werte bei Diagnosestellung von Patienten mit Bronchiektasien, Pneumonien, Bronchitiden, Sinusitiden, chronischen Lungenerkrankungen (CLD) und Splenomegalie

Patienten	**IgG (mg/dl)**		**IgM (mg/dl)**		**IgA (mg/dl)**	
	MW ± SD	**Median** (Bereich)	MW ± SD	**Median** (Bereich)	MW ± SD	**Median** (Bereich)
Bronchiektasien (n=27)	124 ± 125	**71** (0 - 550)	19 ± 24	**10** (3 - 109)	11 ± 19	**7** (1 -98)
keine Bronchiektasien	223 ± 167	**227** (8 - 550)	41 ± 52	**27** (2 - 310)	30 ± 60	**12** (0 - 346)
	p = 0,014		**p = 0,003**		**p = 0,033**	
Pneumonien (n=63)	181 ± 154	142 (0 - 550)	31± 45	**18** (2 - 310)	15 ± 20	**7** (0 - 98)
keine Pneumonien	215 ± 167	230 (32 - 550)	44 ± 48	**32** (2 - 231)	49 ± 87	**13** (2 - 346)
	p = 0,235		**p = 0,028**		**p = 0,008**	
Bronchitiden (n=80)	185 ± 164	**139** (0 - 512)	31 ± 34	**21** (2 - 231)	25 ± 52	**8** (0 - 346)
keine Bronchitiden	364 ± 106	**350** (250 - 539)	82 ± 104	**48** (20 - 310)	36 ± 46	**15** (8 - 137)
	p = 0,005		**p = 0,042**		**p = 0,031**	
Sinusitiden (n=70)	184 ± 165	**139** (0 - 523)	30 ± 34	**21** (2 - 231)	23 ± 47	8 (0 - 346)
keine Sinusitiden	278 ± 170	**286** (57 -550)	63 ± 80	**45** (8 - 310)	42 ± 73	14 (6 - 254)
	p = 0,030		**p = 0,041**		p = 0,151	
CLD (n=19)	91 ± 73	**54** (2 - 225)	22 ± 28	**12** (2 - 109)	7 ± 6	**7** (1 - 28)
keine CLD	229 ± 173	**220** (0 - 509)	39 ± 49	**25** (2 - 310)	30 ± 56	**11** (0 - 346)
	p = 0,002		**p = 0,032**		**p = 0,009**	
Splenomegalie (n=43)	181 ± 164	99 (0 - 550)	25 ± 24	**17** (2 - 109)	19 ± 28	8 (0 - 135)
keine Splenomegalie	207 ± 157	155 (9 - 550)	45 ± 58	**26** (3 - 310)	32 ± 67	10 (1 - 346)
	p = 0,312		**p = 0,030**		p = 0,203	

IV.8.1.4 IgD

In der Gesamtkohorte lag das IgD im Mittel bei 91,3U/ml, jedoch wurden IgD-Spiegel nur bei 6 Patienten untersucht. Bei den männlichen Patienten wurde ein IgD im Mittel bei 62,3U/ml festgestellt und bei den weiblichen Patienten bei 120,3U/ml (p = 0,827, keine Signifikanz). IgD-Werte lagen in der late-onset Gruppe für weibliche Patienten im Mittel höher als für männliche, in der early-onset war das Verhältnis umgekehrt. IgD-Werte für sek. CVID und Agammaglobulinämie-Patientinnen konnten retrospektiv nicht eruiert werden.

Tabelle 73: Mittelwerte für IgD in den einzelnen Gruppen

	IgD (U/ml) ± SD			
Gruppe		**Männer**	**Frauen**	**Bereich**
Gesamt p=1,0	**91,3 ± 115,2**	62,3 ± 54,8	120,3 ± 166,3	(0 - 312)
early-onset	**59,5 ± 34,6**	84 ± 0	35 ± 0	(35 - 84)
late-onset	**107,3 ± 143,9**	51,5 ± 72,8	163 ± 210,7	(0 - 312)

Normbereich bis 100U/ml
(Männer, Frauen): p = 0,827

IV.8.1.5 IgE

In der Gesamtkohorte lag das IgE im Mittel bei 6,9U/ml. Bei den männlichen Patienten wurde ein IgE im Mittel bei 9U/ml festgestellt und bei den weiblichen Patienten bei 5U/ml (keine

Signifikanz). Es wurde kein signifikanter Unterschied (p = 0,935) bzgl. der IgE-Werte zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.

In der early-onset Gruppe lag das IgE für weibliche Patienten im Mittel niedriger als für männliche, in der late-onset Gruppe waren die Werte annähernd gleich für beide Geschlechter und in der sek. CVID-Gruppe waren die IgE-Werte für weibliche Patienten höher als für männliche.

Tabelle 74: Mittelwerte für IgE in den einzelnen Gruppen

Gruppe		IgE (U/ml) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	p=0,935	**6,9 ± 12,1**	9 ± 16,3	5 ± 6,6	(0 - 66)
early-onset		**8,4 ± 17,8**	13,3 ± 23,8	2,6 ± 3,2	(0 - 66)
late-onset		**6,4 ± 7,4**	6,1 ± 6,8	6,6 ± 8,3	(0 - 25)
sek. CVID		**4,5 ± 3,5**	2 ± 0	7 ± 0	(2 - 7)
Agamma.		**2 ± 0**		2 ± 0	(0 - 2)

Normbereich < 20U/ml
(early-, late-onset): p = 0,644; (Männer, Frauen): p = 0,702

IV.8.2 Blutbild und Differentialblutbild

IV.8.2.1 Anämien und Thrombozytopenien

25 von 88 Patienten (28,4%) hatten bei Diagnosestellung eine Anämie (6 early-onset, 15 late-onset Patienten, sowie je 2 sek. CVID und 2 Agammaglobulinämie-Patientinnen (p = 0,290, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen).

11 von 88 Patienten (12,5%) hatten bei Diagnosestellung eine Thrombozytopenie (3 early-onset, 5 late-onset Patienten, 2 sek. CVID Patienten und eine Agammaglobulinämie-Patientin (p = 0,329, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen).

Tabelle 75: Blutbildveränderungen in den einzelnen Gruppen

Blutbild	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Anämie	**25**	**6**		**15**		**2**		**2**	
p=0,290	28,4%	17,6%	6,8%	35,7%	17,0%	28,6%	2,3%	40,0%	2,3%
Thrombozytopenie	**11**	**3**		**5**		**2**		**1**	
p=0,329	12,5%	8,8%	3,4%	11,9%	5,7%	28,6%	2,3%	20,0%	1,1%

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Anämie (early-, late-onset): p = 0,121; Thrombozytopenie (early-, late-onset): p = 0,725

IV.8.2.2 Gesamtprotein

Zum Ausschluss eines Immunglobulinmangels infolge eines Eiweißverlustes wurde die Gesamtproteinwerte miterfasst. Das Gesamtprotein lag bei Diagnosestellung in der Gesamtgruppe im Mittel bei 6,2g/dl.

Tabelle 76: Mittelwerte für das Gesamtprotein in den einzelnen Gruppen

		Gesamtprotein (g/dl) ± SD			
Gruppe			**Männer**	**Frauen**	**Bereich**
Gesamt	p=0,376	**6,2 ± 0,5**	6,2 ± 0,5	6,2 ± 0,5	(5,1 - 7,3)
early-onset		**6,3 ± 0,4**	6,3 ± 0,4	6,3 ± 0,3	(5,9 - 7,3)
late-onset		**6,1 ± 0,5**	6 ± 0,4	6,1 ± 0,5	(5,1 - 7,1)
sek. CVID		**6,5 ± 0,5**	6,5 ± 0,5	6,5 ± 0,7	(5,8 - 7,1)
Agamma.		**6,3 ± 0,5**		6,3 ± 0,5	(5,7 - 6,8)

Normbereich: 6,0 – 7,5g/dl
(early-, late-onset): p = 0,244; (Männer, Frauen): p = 0,762

IV.8.2.3 Neutrophile

Die Neutrophilen lagen in der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung im Mittel bei 64,4%. Die Mittelwerte befanden sich für alle Gruppen innerhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 77: Mittelwerte für Neutrophile in den einzelnen Gruppen

		Neutrophile (%) ± SD			
Gruppe			**Männer**	**Frauen**	**Bereich**
Gesamt	p=0,187	**64,4 ± 15,4**	65,1 ± 15,3	63,9 ± 15,6	(14 - 96)
early-onset		**64,5 ± 14,6**	64,4 ± 13,6	64,5 ± 16,7	(37 - 96)
late-onset		**67,2 ± 13,3**	65,8 ± 17,7	68 ± 10,2	(30 - 89)
sek. CVID		**63,7 ± 15,5**	65,5 ± 18,7	61 ± 15,6	(50 - 87)
Agamma.		**46,2 ± 23,4**		46,2 ± 23,4	(14 - 75)

Normbereich: 45 – 75%
(early-, late-onset): p = 0,420; (Männer, Frauen): p = 0,563

IV.8.2.4 Basophile

Die Basophilen lagen in der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung im Mittel bei 0,3%. Die Mittelwerte befanden sich für beide CVID-Gruppen und die sek. CVID-Gruppe innerhalb des Referenzbereiches, in der Agammaglobulinämie-Gruppe konnten im Differentialblutbild keine Basophile nachgewiesen werden.

Tabelle 78: Mittelwerte für Basophile in den einzelnen Gruppen

Gruppe		Basophile (%) ± SD			
			Männer	Frauen	Bereich
Gesamt	**p=0,028**	**0,3 ± 0,5**	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4	(0 - 2)
early-onset		**0,2 ± 0,5**	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,5	(0 - 2)
late-onset		**0,5 ± 0,5**	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,5	(0 - 1,2)
sek. CVID		**0,3 ± 0,4**	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,3	(0 - 1)
Agamma.		**0**		0	

Normbereich: 0 – 1%
(early-, late-onset): p = 0,019; (Männer, Frauen): p = 0,716

IV.8.2.5 Eosinophile

Die Eosinophilen lagen in der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung im Mittel bei 2,6%. Die Mittelwerte befanden sich für beide CVID-Gruppen und die sek. CVID-Gruppe innerhalb des Referenzbereiches, in der Agammaglobulinämie-Gruppe lagen die Eosinophilen bei Diagnosestellung erniedrigt im Mittel bei 1,4%.

Tabelle 79: Mittelwerte für Eosinophile in den einzelnen Gruppen

Gruppe		Eosinophile (%) ± SD			
			Männer	Frauen	Bereich
Gesamt	p=0,862	**2,6 ± 3,6**	3,1 ± 4,8	2,2 ± 2,2	(0 - 24)
early-onset		**2,7 ± 3,2**	2,5 ± 3,6	2,9 ± 2,8	(0 - 14)
late-onset		**2,6 ± 4,1**	4 ± 6,3	1,8 ± 1,6	(0 - 24)
sek. CVID		**3,2 ± 4,0**	2,6 ± 3,8	4,1 ± 5,7	(0 - 8,1)
Agamma.		**1,4 ± 1,7**		1,4 ± 1,7	(0 - 4)

Normbereich: 2 - 4%
(early-, late-onset): p = 0,971; (Männer, Frauen): p = 0,838

IV.8.2.6 Monozyten

Die Monozyten lagen in der Gesamtkohorte bei Diagnosestellung im Mittel bei 5%. Die Mittelwerte befanden sich für alle Gruppen innerhalb des Referenzbereiches zwischen 4,4% und 7,4%.

Tabelle 80: Mittelwerte für Monozyten in den einzelnen Gruppen

Gruppe	Monozyten (%) ± SD			
		Männer	Frauen	Bereich
Gesamt p=0,364	**5 ± 3,5**	5,4 ± 3,8	4,7 ± 3,6	(0 - 19)
early-onset	**4,4 ± 3**	5,6 ± 3,1	2,6 ± 1,9	(0 - 14)
late-onset	**4,9 ± 3,1**	5,3 ± 4	4,6 ± 2,4	(0 - 14)
sek. CVID	**7 ± 4,4**	5,3 ± 3	9,7 ± 6,1	(2 - 14)
Agamma.	**7,4 ± 6,7**		7,4 ± 6,7	(2 - 19)

Normbereich: 2 – 10%
(early-, late-onset): p = 0,385; (Männer, Frauen): p = 0,265

IV.8.3 Lymphozytendifferenzierung

IV.8.3.1 T-Zellen (CD3+)

Tabelle 81: Prozentuale Mittelwerte für T-Zellen, CD4+, CD8+ in den einzelnen Gruppen

	Gesamt	early-onset	late-onset	sek. CVID	Agamma.
CD3+ (%) ± SD p=0,091	69,3 ± 14,7	66,1 ± 14,5	69,8 ± 15,7	71 ± 8,4	81 ± 10,4
Männer	63,4 ± 17	62,6 ± 16,9	62,6 ± 18,6	71,7 ± 12,5	
Frauen	74,3 ± 10,2	71,7 ± 6,8	74,5 ± 11,7	70,3 ± 4,5	81 ± 10,4
Bereich	(20 - 90)	(31 - 87)	(20 - 87)	(63 - 86)	(65 - 90)
CD4+ (%) ± SD p=0,805	41,5 ± 12,6	41,6 ± 10,9	40,9 ± 14,3	40,7 ± 13,4	46,8 ± 10,2
Männer	35,8 ± 12,9	39,4 ± 12,6	33 ± 13,7	**29 ± 5,6**	
Frauen	46,5 ± 10,3	45,3 ± 5,9	46 ± 12,5	52,3 ± 3,5	46,8 ± 10,2
Bereich	(5 - 75)	(20 - 60)	(5 - 75)	(23 - 56)	(39 - 64)
CD8+ (%) ± SD p=0,750	26 ± 10,5	26 ± 6,5	24,8 ± 11,8	30,7 ± 15,7	28,6 ± 11,7
Männer	25,4 ± 12	26,5 ± 7,7	20,9 ± 12,7	38,7 ± 20,2	
Frauen	26,6 ± 9,2	25 ± 3,9	27,4 ± 10,9	22,7 ± 3,8	28,6 ± 11,7
Bereich	(5 - 62)	(15 - 48)	(5 - 46)	(20 - 62)	(14 - 43)

Normbereich T-Zellen: 59 – 85%; T-Helferzellen: 29 – 61%; zytotox. T-Zellen: 11 – 38%
CD3+ (%): (early-, late-onset): p = 0,151; **(Männer, Frauen): p = 0,003**
CD4+ (%): (early-, late-onset): p = 0,649; **(Männer, Frauen): p = 0,001**
CD8+ (%): (early-, late-onset): p = 0,423; (Männer, Frauen): p = 0,60

Die T-Zellen lagen in der Gesamtkohorte im Mittel bei 69,3%, männliche Patienten hatten im Mittel eine signifikant niedrigere prozentuale T-Zellzahl (63,4%) als weibliche Patienten (74,3%), p = 0,003. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der T-Zellzahl zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,091). Weibliche Patienten hatten in den beiden prim.

CVID-Gruppen im Mittel höhere T-Zell-Werte als männliche, in der sek. CVID-Gruppe waren die T-Zellen bei den männlichen Patienten höher.

IV.8.3.1.1 CD4 positive T-Zellen

Die CD4 positiven T-Zellen lagen in der Gesamtkohorte im Mittel bei 41,5%, männliche Patienten hatten im Mittel eine signifikant niedrigere prozentuale CD4 positive T-Zellzahl (35,8%) als weibliche Patienten (46,5%), p = 0,001.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der CD4 positiven T-Zellzahl zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,805).

Weibliche Patienten hatten in allen Gruppen im Mittel höhere CD4 positive T-Zell-Werte als männliche.

IV.8.3.1.2 CD8 positive T-Zellen

Die CD8 positiven T-Zellen lagen in der Gesamtkohorte im Mittel bei 26%, männliche Patienten hatten im Mittel 25,4% CD8 positive T-Zellen und weibliche Patienten 26,6% (p = 0,60, keine Signifikanz).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der CD8 positiven T-Zellzahl zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,750).

Männliche Patienten hatten in der early-onset und in der sek. CVID-Gruppe höhere Mittelwerte für CD8 positive T-Zellen als weibliche, in der late-onset Gruppe waren die Mittelwerte für die CD8 positiven T-Zellen bei den weiblichen Patienten höher.

IV.8.3.2 B-Zellen (CD19+)

Die B-Zellen lagen in der Gesamtkohorte im Mittel bei 9,9%, männliche Patienten hatten im Mittel 10,6% B-Zellen und weibliche Patienten 9,2% (p = 0,320, keine Signifikanz).

Tabelle 82: Prozentuale Mittelwerte für B-Zellen in den einzelnen Gruppen

Gruppe		CD19+ (%) ± SD			Bereich
			Männer	Frauen	
Gesamt	**p=0,001**	**9,9 ± 7,4**	10,6 ± 7,1	9,2 ± 7,7	(0 - 30)
early-onset		**10,6 ± 6,5**	11,1 ± 7,2	9,7 ± 5,2	(2 - 27)
late-onset		**11,4 ± 8,1**	11,1 ± 7,5	11,6 ± 8,7	(2 - 30)
sek. CVID		**6 ± 3,2**	5,7 ± 4,5	6,3 ± 2,3	(1 - 10)
Agamma.		**0,8 ± 0,4**		0,8 ± 0,4	(0 - 1)

Normbereich: 6 – 23%
(early-, late-onset): p = 0,864; (Männer, Frauen): p = 0,320

In der early-onset Gruppe lagen die Mittelwerte für B-Zellen bei 10,6%, in der late-onset Gruppe bei 11,4%, in der sek. CVID-Gruppe bei 6% und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen bei 0,8%. Sekundäre CVID- und Agamma-Patientinnen hatten im Vergleich mit early-onset und late-onset Patienten eine signifikant niedrigere prozentuale B-Zellzahl (p = 0,001). B-Zellwerte unter 1% gelten als nicht vorhanden.
Weibliche Patienten hatten in der early-onset Gruppe niedrigere Mittelwerte für B-Zellen als männliche; in der late-onset und sek. CVID-Gruppe waren die Mittelwerte für B-Zellen bei weiblichen Patienten höher als bei den männlichen.

IV.8.3.3 NK-Zellen (CD16+)

Die NK-Zellen lagen in der Gesamtkohorte im Mittel bei 8,9%; männliche Patienten hatten im Mittel 8,6% NK-Zellen und weibliche Patienten 9,1% (keine Signifikanz, p = 0,912).
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der NK-Zellzahl zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,357).
Weibliche Patienten hatten in allen Gruppen höhere Mittelwerte für NK-Zellen als männliche.

Tabelle 83: Prozentuale Mittelwerte für NK-Zellen in den einzelnen Gruppen

	CD16+ (%) ± SD			
Gruppe		**Männer**	**Frauen**	**Bereich**
Gesamt p=0,357	**8,9 ± 5,2**	8,6 ± 4,7	9,1 ± 5,6	(0 - 28)
early-onset	**8,8 ± 5,1**	8,7 ± 5,6	9 ± 4,6	(0 - 21)
late-onset	**8,9 ± 5,6**	8,2 ± 3,6	9,3 ± 6,5	(2 - 28)
sek. CVID	**11 ± 4,8**	9,7 ± 5,1	12,3 ± 5	(4 - 17)
Agamma.	**6,4 ± 3,1**		6,4 ± 3,1	(3 - 11)

Normbereich: 6 – 31%
(early-, late-onset): p = 0,925; (Männer, Frauen): p = 0,912

Bei 12 von 88 Patienten (13,6%) wurden Gesamt-T-Zellen unter dem Normberich von 59% festgestellt. In der early-onset Gruppe waren es 7 männliche Patienten und in der late-onset Gruppe 3 männliche und 2 weibliche Patienten (s. Tabelle 84).
Bei 12 von 88 Patienten (13,6%) waren die CD4 positiven T-Zellen unter dem Referenzbereich von 29%. In der early-onset Gruppe waren es 5 männliche Patienten, in der late-onset Gruppe 4 männliche und 2 weibliche Patienten und in der sek. CVID Gruppe ein männlicher Patient.
Bei 3 von 88 Patienten (3,4%) in der late-onset Gruppe (3 männliche Patienten) wurden CD8 positive T-Zellen unterhalb des Normbereiches von 11% festgestellt.

Bei 25 von 88 Patienten (28,4%) war die B-Zellzahl unter dem Normbereich von 6%. In der early-onset Gruppe waren es 6 männliche und 2 weiblichen Patienten, in der late-onset Gruppe 3 männliche und 6 weibliche Patienten, in der sek. CVID-Gruppe 2 männliche und ein weiblicher Patient, sowie alle Patientinnen in der Agammaglobulinämie-Gruppe (B-Zellen < 1%).

Bei 16 von 88 Patienten (18,2%) wurden NK-Zellen unterhalb des Referenzbereiches von 6% festgestellt. In der early-onset Gruppe waren es 3 männliche und 3 weibliche Patienten, in der late-onset Gruppe 3 männliche und 4 weibliche Patienten, in der sek. CVID-Gruppe ein männlicher Patient und 2 Patientinnen in der Agammaglobulinämie-Gruppe.

Tabelle 84: Anteil der Patienten mit Lymphozyten unterhalb des Referenzbereiches

Lymphozyten	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.
	%	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Frauen
T-Zellen < 59%	**12**	**7**		**5**		**0**		**0**
	13,6%	7	0	3	2			
T-Helferzellen < 29%	**12**	**5**		**6**		**1**		**0**
	13,6%	5	0	4	2	1	0	
zytotox. T-Zellen < 11%	**3**	**0**		**3**		**0**		**0**
	3,4%			3	0			
B-Zellen < 6%	**25**	**8**		**9**		**3**		**5**
	28,4%	6	2	3	6	2	1	
NK-Zellen < 6%	**16**	**6**		**7**		**1**		**2**
	18,2%	3	3	3	4	1	0	

Anm.: % = % von der Gesamtgruppe, M = männliche Patienten, F = weibliche Patienten

IV.9 Immunglobulinsubstitutionstherapie

80 der 88 Patienten (90,9%) erhielten eine Immunglobulinsubstitutionstherapie nach Diagnosestellung (s. Tabelle 85). Bei 74 Patienten (84,1%) wurde die Therapie intravenös verabreicht und bei 6 Patienten (6,8%) subcutan appliziert. 8 Patienten (9,1%) erhielten keine Ig-Substitutionstherapie und 13 Patienten (14,8%) brachen die Therapie im Verlauf ab.

Bezüglich der Häufigkeit einer Immunglobulinsubstitutionstherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,919).

Die verabreichte Immunglobulinmenge (g/kg KG) bei Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Evaluation für die einzelnen Gruppen sind detailliert in der Tabelle 86 aufgelistet. Es zeigten sich keine Unterschiede bzgl. der verabreichten Ig-Menge bei Therapiebeginn oder Evaluation zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 85: Immunglobulinsubstitutionstherapie

Therapie	Anzahl	early-onset		late-onset		sek. CVID		Agamma.	
	%	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)	Pat. (%)	Gesamt (%)
Ig-Substitutiostherapie	**80**	**31**		**37**		**7**		**5**	
p=0,919	90,9%	91,2%	35,2%	88,1%	42,0%	100,0%	8,0%	100,0%	5,7%
davon IVIG	**74**	**28**		**36**		**7**		**3**	
	84,1%	82,4%	31,8%	85,7%	40,9%	100,0%	8,0%	60,0%	3,4%
oder s.c.	**6**	**3**		**1**		**0**		**2**	
	6,8%	8,8%	3,4%	2,4%	1,1%			40,0%	2,3%
IgG-Spiegel trough	**19**	**7**		**10**		**1**		**1**	
(mind. 400mg/dl)	21,6%	20,6%	8,0%	23,8%	11,4%	14,3%	1,1%	20,0%	1,1%
p=0,968									
IgG-Spiegel normal	**34**	**16**		**13**		**1**		**4**	
(600- 800mg/dl)	38,6%	47,1%	18,2%	31,0%	14,8%	14,3%	1,1%	80,0%	4,5%
p=0,062									
IgG-Spiegel unter 400mg/dl	**7**	**2**		**4**		**1**		**0**	
(unter Therapie)	8,0%	5,9%	2,3%	9,5%	4,5%	14,3%	1,1%		
p=0,660									
keine Angabe	**20**	**6**		**10**		**4**		**0**	
	22,7%	17,6%	6,8%	23,8%	11,4%	57,1%	4,5%		
keine Therapie	**7**	**3**		**4**		**0**		**0**	
	8,0%	8,8%	3,4%	9,5%	4,5%				
Abbruch der Ig-Therapie im	**13**	**3**		**7**		**3**		**0**	
Verlauf p=0,117	14,8%	8,8%	3,4%	16,7%	8,0%	42,6%	3,4%		

Anm.: Pat. (%) = % von der Patientengruppe, Gesamt (%) = % der Gesamtzahl
Ig-Substitutionstherapie (early-, late-onset): p = 0,663; Abbruch Ig-Therapie (early-, late-onset): p = 0,315
Ig-Spiegel trough (early-, late-onset): p = 0,738; Ig-Spiegel normal (early-, late-onset): p = 0,151;
Ig-Spiegel < 400mg/dl (early-, late-onset): p = 0,558

Tabelle 86: Mittelwerte für Menge IVIG (g/kg KG) bei Therapiebeginn und Evaluation in den einzelenen Gruppen

	Ig (g/kg KG) ± SD		Bereich	
Gruppe	**Therapiebeginn**	**Evaluation**	**Therapiebeginn**	**Evaluation**
Gesamt	0,359 ± 0,192	0,351 ± 0,157	(0,054 - 1,22)	(0,097 - 0,784)
	p=0,281	p=0,320		
early-onset	0,421 ± 0,267	0,346 ± 0,186	(0,054 - 1,22)	(0,097 - 0,784)
late-onset	0,311 ± 0,144	0,366 ± 0,142	(0,155 - 0,5)	(0,133 - 0,667)
sek. CVID	0,308 ± 0,132	0,219 ± 0,055	(0,183 - 0,5)	(0,183 - 0,282)
Agamma.	0,399 ± 0,133	0,392 ± 0,051	(0,202 - 0,532)	(0,333 - 0,424)

Therapiebeginn (early-, late-onset): p = 0,111; Evaluation (early-, late-onset): p = 0,449

V. Diskussion

V.1 Datenerhebung

V.1.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von 2002 bis 2005 wurden 126 Aktenunterlagen ausgewertet, 101 telefonische Patientenbefragungen und 93 Arztinterviews durchgeführt. 13 Patienten davon waren in regelmäßiger Betreuung in der Immundefektambulanz.

Alle 126 Patienten und deren betreuende Ärzte wurden angeschrieben und über diese klinische Studie und deren Absichten informiert. Fehlende Daten wurden versucht durch den direkten telefonischen Kontakt mit dem Patienten oder seinem betreuenden Arztes und durch Anforderung von weiteren Unterlagen zu vervollständigen. Problematisch waren hierbei folgende Punkte:

- Insbesondere Patienten, die sich vor 1990 in der Immundefektambulanz vorgestellt hatten, waren unter der Adresse, die in den Aktenunterlagen verzeichnet war, nicht mehr auffindbar. Mithilfe des Einwohnermeldeamtes konnte die neue Adresse bei einem Teil der Patienten ermittelt werden.
- Telefonnummern zur Durchführung der telefonischen Patientenbefragung fehlten häufig, konnten jedoch zum Teil bei korrekter Adresse mithilfe der Telefonauskunft recherchiert werden.
- Die Datenermittlung von Patienten, die unbekannt verzogen waren oder deren Telefonnummer nicht veröffentlicht war oder von verstorbenen Patienten ist daher häufig unvollständig. Acht Patienten mussten aus diesem Grund aus der Studie ausgeschlossen werden (s. Kapitel IV.1).
- Viele Patienten wurden von mehreren Ärzten oder Kliniken betreut, so dass die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Arztinterviews viel höher lag.
- Zur Durchführung der telefonischen Interviews mussten bei den Ärzten und häufig auch bei den Patienten vorab Termine vereinbart werden. Ärzte in Praxen und Kliniken waren oft unter Zeitdruck oder hatten überhaupt keine Zeit für die Interviews. Patienten konnten häufig telefonisch nicht oder erst am späten Abend erreicht werden.
- Häufig waren Unterlagen oder alte Arztbriefe von Patienten, die sich vor 1990 in der Immundefektambulanz vorgestellt hatten, nicht mehr anzufordern, da sie nicht oder nicht mehr archiviert oder auffindbar waren.
- Beim Ausarbeiten der Aktenunterlagen zeigte sich dass der Begriff CVID oder Variabler Immundefekt synonym verwendet wurde mit Begriffen wie Hypogammaglobulinämie, Agammaglobulinämie, Immunglobulinmangel, Antikörpermangel-

So konnte die Diagnose CVID lediglich bei 76 Patienten bei einer ursprünglichen Patientenkohorte von 126 bestätigt werden.
Bei 14 Patienten bestand nach den ESID-Kriterien kein CVID, insbesondere wurden vier Patienten aufgrund der Fähigkeit zur suffizienten Impfantikörper-Bildung ausgeschlossen (Vgl. 34). Goldacker et al. (77) konnten jedoch im Jahr 2007 nachweisen, dass eine Subgruppe von CVID-Patienten in der Lage sind, ausreichend Impfantikörper nach erfolgter passiver Immunisierung zu produzieren und daher eine positive Impfantwort kein Ausschlusskriterium für CVID darstellt. Rückblickend hätten die vier Patienten mit der suffizienten Impfantikörper-Bildung daher in die Studie mitaufgenommen werden können.
Bei 13 Patienten (10,3%) konnte eine andere Ursache einer Hypogammaglobulinämie festgestellt werden. Bei 7 Patienten (5,5%) wurde retrospektiv ein sekundärer CVID diagnostiziert. 5 Patientinnen (3,9%) hatten in der Lymphozytendifferenzierung weniger als 1% B-Lymphozyten und mussten demnach ebenfalls ausgeschlossen werden.
Dies zeigt, dass die Verwendung des Begriffes CVID häufig als Sammelbecken für unklare Immunglobulinmangelzustände verwendet wird.

V.1.2 Zuverlässigkeit der Diagnosestellung

Bezüglich des Zeitpunktes der Diagnosestellung des Variablen Immundefektes konnte die Patientenkohorte in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. In der Gruppe A (57 von 76 Patienten) wurde innerhalb eines Jahres nach Feststellung einer laborchemischen Hypogammaglobulinämie die Diagnose CVID gesichert. Bei diesen Patienten wurde die immunologische Diagnostik im Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführt. 13 von diesen Patienten unterlagen einer regelmäßigen Betreuung in der Immundefektambulanz.
In der Gruppe B (14 Patienten) wurde die Diagnose erst im Mittel nach 7,3 Jahren mit Vorstellung in der Immundefektambulanz und Durchführung von immunologischen Tests gestellt. Diese Patienten wurden bis dahin lediglich mit einer deskriptiven Diagnose einer Hypogammaglobulinämie geführt. Ebenso verhielt es sich mit den 5 Patienten aus der Gruppe C, bei denen die Diagnose Variabler Immundefekt zwar nicht gestellt wurde, die jedoch retrospektiv in diese Gruppe gehören.
Die Unsicherheit der Diagnosestellung erklärt sich bei den letzteren 5 Patienten in der Gruppe C zum einen durch den Zeitraum (bei 4 von 5 Patienten wurde zwischen 1965 und 1985 die Hypogammaglobulinämie festgestellt), in der eine klare Definition des CVID noch nicht verfügbar war und aufgrund der ursprünglichen Bezeichnung des variablen Immundefekts als „erworbene Agammaglobulinämie“ (192). Die Bezeichnung „erworbener Immundefekt“ ist häufig mit HIV-Patienten assoziiert, bezieht jedoch auch iatrogen

verursachte, sek. CVID-Patienten oder Immundefekte infolge chronischer EBV-Infektion usw. mit ein und sollte daher für primäre CVID-Patienten nicht verwendet werden (179). Zum anderen erfolgte die Diagnostik dieser 5 Patienten in einer auswärtigen Klinik.

V.1.2.1 Klinische Symptomatik

Die mittlere Zeit zwischen dem Auftreten von ersten klinischen Symptomen und dem laborchemischen Nachweis einer Hypogammaglobulinämie ist im Gesamtkollektiv von 76 Patienten, in der Gruppe A und in der Gruppe B vergleichbar zwischen 5 und 6 Jahren. Lediglich in der Gruppe C, die eine Diagnosestellung erst mit Studienbeginn erfuhren, betrug die Zeitspanne zwischen klinischer Auffälligkeit und dem laborchemischen Nachweis eines Immunglobulinmangels im Mittel mehr als 8 Jahre.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Wehr et al., in der die Patienten im Mittel 8 Jahre klinisch symptomatisch waren bis eine Diagnose gestellt werden konnte (214). Bei Cunningham-Rundles et al. waren die Patienten bis zur Diagnose im Mittel 5 Jahre klinisch symptomatisch (43) und bei Qunti et al 8,9 Jahre (155).

Insgesamt ist eine, im besten Fall 5-jährige klinische Symptomatik bis zur Feststellung einer laborchemischen Hypogammaglobulinämie als zu lang zu bewerten.

Diese Arbeit stellte sich daher die Frage, welche Konsequenzen sich durch eine verzögerte Diagnosestellung bei den oben genannten 19 Patienten aus der Gruppe B und C ergaben, im Unterschied zu den 57 Patienten, deren Diagnose innerhalb eines Jahres erfolgte. Als vergleichbare Endpunkte wurden hierzu die Einleitung einer Immunglobulinsubstitutions-therapie und die Lebenserwartung, d.h. Zeitraum zwischen Feststellung der labor-chemischen Hypogammaglobulinämie und Zeitpunkt des Todes, definiert.

V.1.2.2 Therapieeinleitung

Es zeigte sich, dass die Therapieeinleitung in der Gruppe A im Mittel nach 1,8 Jahren erfolgte, im Gegensatz zu 6,2 Jahren in der Gruppe B und 6 Jahren in der Gruppe C. Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0{,}0001$, s. Kapitel IV.1.2.2). Demnach führte eine späte Diagnosestellung zu einer Verzögerung einer adäquaten Behandlung.

V.1.2.3 Verstorbene Patienten

13 CVID-Patienten waren bei Studieneinleitung schon verstorben, das entspricht einer Mortalität von 17,1%. Bei Cunningham-Rundles et al. (43) lag die Mortalität bei 23%, wobei die Haupttodesursachen bei diesen Patienten Tod infolge eines Lymphoms oder Cor pulmonale infolge von chronischen Lungenerkrankung darstellte.

Es konnte festgestellt werden, dass unsere verstorbenen Patienten signifikant häufig an einer Bronchitis (10 von 13 Patienten, $p = 0{,}031$) bzw. chronischer Bronchitis (9 von 13

Patienten, p = 0,049) erkrankt waren. Bei unserer Patientenkohorte war die Haupttodesursache eine fulminante Infektion (Pneumonie, Sepsis) oder Tod infolge einer kardialen Dekompensation (nicht näher bezeichnet).

Verstorbene Patienten aus der Gruppe A (Diagnose innerhalb eines Jahres nach laborchemischer Feststellung eines Ig-Mangels) und Gruppe B (verzögerte Diagnose) wurden nach Feststellung des Ig-Mangels, verglichen mit den Patienten aus der Gruppe C (bis zur Studieneinleitung lediglich deskriptive Diagnose eines Ig-Mangels) früher einer Immunglobulinsubstitutionstherapie zugeführt (1,2 vs. 2,3 vs. 9 Jahre, s. Kapitel IV.1.2.3). Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden (p = 0,074).
Nach Therapieeinleitung war die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt des Todes in den Gruppen A und B länger als in der Gruppe C (7 Jahre vs. 9 Jahre vs. 2 Jahre). Jedoch besteht auch hier kein signifikanter Unterschied (p = 0,292).
7 von 13 Patienten hatten zum Todeszeitpunkt entweder keine oder lediglich eine kurze Immunglobulinsubstitutionsbehandlung erfahren, daher war die effektive Therapiedauer bis zum Todeszeitpunkt (Gruppe A: 5,1 Jahre, Gruppe B: 5 Jahre, Gruppe C: 1,5 Jahre) kürzer als die Zeitspanne zwischen Therapieeinleitung und Tod, jedoch auch ohne signifikanten Unterschied (p = 0,161) in den einzelnen Gruppen.

Trotz der früheren Diagnosestellung nach Feststellung eines Ig-Mangels zeigte sich bei den verstorbenen Patienten in der Gruppe A, verglichen mit den beiden anderen Gruppen B und C, kein signifikanter Unterschied bzgl. der Therapieeinleitung oder der Überlebenszeit nach Therapiebeginn. Hierbei sind folgende zwei Punkte zu beachten:

1.) Die Hälfte der Patienten aus der Gruppe A hatte zum Zeitpunkt des Todes keine Immunglobulinsubstitutionsbehandlung und
2.) 5 von 8 Patienten der Gruppe A verstarben an einem akuten Geschehen infolge einer schweren Infektion.

Insgesamt ist die Anzahl der verstorbenen Patienten und der einzelnen Gruppen zu klein, um eine repräsentative Aussage bezüglich der Prognose zu treffen.
Die oben genannten Zeitangaben müssen auch vor dem Hintergrund der zwei unterschiedlichen Manifestationsalter bei CVID betrachtet werden. Die Gruppe A bestand gleichermaßen aus early- und late-onset Patienten, die Gruppe B lediglich aus early-onset und die Gruppe C nur aus late-onset Patienten.

In unserer Studienkohorte waren die verstorbenen Frauen mit im Mittel 24,5 Jahren jünger als der verstorbene männliche Anteil mit 33 Jahren (keine Signifikanz, p = 0,440). Die geschlechterdifferenzierte Analyse von early- und late-onset Patienten zeigte eine nicht signifikante, annähernd gleiche Überlebenszeit von männlichen und weiblichen Patienten. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Cunningham-Rundles et al. (43), in der sich auch kein signifikanter Unterschied bzgl. des Todesalters in beiden Geschlechtern zeigte.
Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird bei Cunningham-Rundles et al. nach Diagnosestellung von CVID über 20 Jahre mit 64 - 67% im Vergleich zu einer erwarteten altersabhängigen Überlebenswahrscheinlichkeit von 92 - 94% in der Normalbevölkerung angegeben (43). Die immunologischen Parameter, die mit einem erhöhten Risiko eines frühen Sterbealters einhergingen, waren hierbei eine niedrige prozentuale B-Zellzahl im peripheren Blut, eine schwache T-Zell-Proliferationsantwort auf PHA und ein niedriger Serum-IgG-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose (43).
Bei unserer Patientenkohorte zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen verstorbenen Patienten und Ig-Spiegel (p = 0,548) bzw. prozentualer B-Zellzahl (p = 0,988) bei Diagnosestellung. Jedoch waren chronische Diarrhoen (nicht-infektiösen Ursprungs, p = 0,003) und Dystrophie bzw. Kachexie (p < 0,0001) signifikant assoziiert mit unseren verstorbenen Patienten. Es ist anzunehmen, dass chronische Diarrhoe die Entwicklung einer Dystrophie bzw. Kachexie mitbedingt hat; diese zwei Manifestationen sind ebenfalls signifikant miteinander assoziiert (p = 0,003). Außerdem konnte festgestellt werden, dass chirurgische Eingriffe bei unseren verstorbenen Patienten signifikant häufig notwendig waren, jedoch zeigte sich keine relevante Signifikanz bei Differenzierung der mit CVID in Verbindung stehenden Operationen.

V.1.3 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Verhältnis Männer zu Frauen ist in unserer Patientenkohorte annähernd gleich (39 männliche, 37 weibliche Patienten).
Sowohl bei Diagnosestellung als auch beim Auftreten klinischer Symptome war der männliche Anteil (21,4 $\pm$ 13,8 Jahren vs. 25,7 $\pm$ 15,6 Jahren (p = 0,423); 14,1 $\pm$ 14,2 Jahre vs. 19 $\pm$ 17 Jahre (p = 0,340)) jünger als der weibliche Anteil in der Patientenkohorte, wobei die Unterschiede sich als nicht signifikant herausstellten.
Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Cunningham-Rundles et al. (43) oder Wehr et al (214). In der Patientenkohorte von Cunningham-Rundles et al. war das mittlere Alter bei Diagnosestellung von männlichen Patienten 29 Jahre und von weiblichen 33 Jahre. Das mittlere Alter bei Auftreten der klinischen Symptome lag bei männlichen Patienten bei 23 Jahren und bei weiblichen bei 28 Jahren. Daher wurde geschlossen, dass die weiblichen Patienten zu einer späteren Manifestation der klinischen Symptome und dementsprechend

späteren Diagnosestellung neigen als der männliche Teil der CVID-Patienten (43). Unterschiede in den immunologischen Parametern als Ursache der unterschiedlichen Manifestationsalter zwischen den Geschlechtern zeigten sich in höheren IgA- und IgM-Spiegeln zum Zeitpunkt der Diagnose bei den weiblichen Patienten. Dieser höhere IgM- (und IgA-) Spiegel wurde mit einer zusätzlichen protektiven Immunabwehr assoziiert, die zu einer Verzögerung des Auftretens von klinischen Symptomen führe. Bestärkt wurde diese Hypothese aufgrund der Beobachtung, dass junge CVID-Patienten unabhängig vom Geschlecht niedrigere IgM-Spiegel aufwiesen als late-onset CVID-Patienten und früher klinisch symptomatisch seien (43).

In unserer Patientenkohorte sind die Patienten bei Diagnosestellung und beim Auftreten klinischer Symptome im Mittel jünger als bei Cunnigham-Rundles et al. oder bei Wehr et al., was auf den großen Anteil der early-onset Patienten zurück zu führen ist. Bezüglich der IgM- und IgA-Spiegel zeigte sich in unserer Kohorte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Weibliche Patieten hatten in der early-onset Gruppe bei Diagnosestellung annähernd gleiche IgM-Werte wie männliche (keine Signifikanz) und in der late-onset Gruppe im Mittel niedrigere IgM-Werte als männliche (s. Kapitel IV.8.1.3).

Interessanterweise verhält sich jedoch die Altersverteilung bei Diagnosestellung und beim Auftreten erster klinischer Symptome in den beiden Gruppen early- und late-onset unserer Studienkohorte zwischen männlichen und weiblichen Patienten entgegengesetzt:

- In der early-onset Gruppe waren die weiblichen Patienten bei Diagnosestellung jünger (8,6 $\pm$ 4,1 vs. 11,4 $\pm$ 4,8 Jahre) und früher klinisch symptomatisch (3,6 $\pm$ 4,2 vs. 4,6 $\pm$ 4,8 Jahre) als der männliche Anteil der Patienten.
- In der late-onset Gruppe wurde die Diagnose bei den Männern (33,2 $\pm$ 11,4 vs. 35 $\pm$ 10,9 Jahre) früher gestellt als bei den Frauen und sie waren beim Auftreten der klinischen Symptome (26,3 $\pm$ 12,9 vs. 27,9 $\pm$ 15,1 Jahren) jünger als der weibliche Anteil.

Die Altersuntersunterschiede bei Erstdiagnose bzw. bei Auftreten der klinischen Symptome waren zwischen den Geschlechtern jedoch nicht signifikant.

Immunologische Parameter, sofern sie in unserer Studienkohorte erfasst wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern dieser Gruppe (s. Kapitel IV.8.1).

Laut Befragung waren von den 76 Patienten 7 Patienten „von Geburt an klinisch auffällig“, d.h. ein Fünftel der early-onset Patienten war schon unmittelbar nach der „Geburt klinisch auffällig“. Diese Beobachtung unterstreicht die frühe Manifestation der Immunabwehrschwäche in der early-onset Gruppe. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose CVID lag bei diesen 7 („von Geburt an klinisch auffälligen“) Patienten bei 6,9 Jahren. 4 von diesen 7 Patienten

waren bei Studieneinleitung schon verstorben. Der Zusammenhang zwischen klinischer Auffälligkeit seit Geburt und verstorbenen Patienten zeigte keine Signifikanz (p = 0,094). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Todes lag (bei diesen 4 „klinisch von Geburt an auffälligen“ Patienten) bei 15 Jahren. 3 dieser 4 Patienten sind an einer Sepsis verstorben und ein Patient an einem nicht näher bezeichnetem Pumpversagen.
Von den insgesamt 13 verstorbenen Patienten waren 7 Patienten aus der early-onset Gruppe. Das mittlere Alter zum Todeszeitpunkt der verstorbenen early-onset Patienten lag bei 19 ± 6,9 Jahren. Dieser Zusammenhang verdeutlicht, dass insbesondere die early-onset Patienten einer großen Aufmerksam- und Wachsamkeit durch den betreuenden Pädiater bedürfen, um diesem Krankheitsbild gerecht zu werden, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und diesen jungen Patienten eine höhere Lebenserwartung zu ermöglichen.

7 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „klinisch nicht auffällig“ (4 late-onset, 3 early-onset Patienten; davon 5 männliche und 2 weibliche Patienten). Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen von Quinti et al., in der 10 von 224 Patienten, unabhängig von Geschlecht oder Alter bei Diagnosestellung asymptomatisch waren (155).
Patienten oder zugehörige Hausärzte berichteten von einer Zufallsdiagnose im Rahmen einer Abklärung bei routinemäßig erfolgter Bestimmung der Serumelektrophorese mit einer erniedrigten Gammaglobulinfraktion. 4 dieser 7 Patienten haben nie eine regelmäßige Immunglobulinsubstitutionstherapie erhalten, bei 2 Patienten wurden Jahre später (14 bzw. 5 Jahre) eine intravenöse Immunglobulinsubstitutionstherapie (IVIG) eingeleitet und ein Patient erhielt mit Diagnosestellung eine IVIG-Behandlung. Einer dieser „asymptomatischen“ Patienten (aus der late-onset Gruppe) ist jedoch an einer Pneumonie verstorben.
Auch in Anbetracht der Anzahl unserer Patienten, die an den Folgen einer schweren Infektion verstorben sind, sollten auch „klinisch nicht auffällige“ Patienten mit Immunglobulinpräparaten substituiert werden, um schwere, foudroyant verlaufende Infektionen bei diesen immuninkopetenten Patienten zu verhindern.

V.1.4 Agammaglobulinämie-Patientinnen und Sek. CVID-Patienten

5 Patientinnen aus unserer ursprünglichen Studienkohorte wurden wegen fehlenden B-Lymphozyten im peripheren Blut (< 1%) von der prim. CVID-Patientengruppe retrospektiv ausgeschlossen und in die Agammaglobulinämie-Gruppe eingeteilt.
Im Vergleich mit unserer prim. CVID-Studienkohorte sind die Agammaglobulinämie-Patientinnen mit 5,2 ± 4,9 Jahren früh klinisch symptomatisch, vergleichbar mit der early-onset-Gruppe (4,2 ± 4,9 Jahre, keine Signifikanz).
Die „vermeintliche“ CVID-Diagnose erfolgte im Vergleich zur early-onset Gruppe später (13,4 ± 9 vs. 10,3 ± 4,7 Jahre, nicht signifikant), was als indirekter Hinweis für die Schwierigkeiten

bei der Klassifikation oder Diagnosestellung dieser 5 Patientinnen zu werten ist. Verglichen mit den late-onset CVID-Patienten war der Altersunterschied bei Auftreten der klinischen Symptomatik und bei Diagnosestellung signifikant.

Die autosomal-rezessive Agammaglobulinämie mit einer early-onset Hypogammaglobulinämie und Fehlen von B-Lymphozyten im peripheren Blut bei weiblichen Patienten wurde erst Anfang der 90-er detailliert beschrieben (37, 51, 220) und ist eine seltene und heterogene Form des angeborenen Antikörpermangels (119). Bei ungefähr 20 - 30 % der Agammaglobulinämie-Patientinnen mit autosmoal-rezessivem Defekt in der B-Zell-Entwicklung soll die Mutation im Gen der schweren Mu-Kette liegen (119, 125, 220). Patienten mit dieser Mutation werden in der Regel in den ersten beiden Lebensjahren klinisch symptomatisch (mittleres Erkrankungsalter 11 Monate) und haben schwere Infektionsverläufe (36, 119). Einzelne Patienten mit Defekten in der B-Zell-Entwicklung und Mutationen in λ5, Igα oder BLNK wurden identifiziert (128-130), jedoch bleibt in 50 -60% der Fälle der zugrundeliegende Defekt unklar (36, 119).
Genetische Analysen zur Differenzierung der ursächlichen Mutation waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei unseren 5 Agammaglobulinämie-Patientinnen noch nicht durchgeführt worden. Die Diagnose stützt sich auf ein Fehlen der B-Lymphozyten, eine Hypogammaglobuinämie und eine entsprechende klinische Symptomatik mit rezidivierenden Infekten in der Anamnese. Verglichen mit den Ergebnissen von Lopez Granados et al. (119) und Conley et al. (36) waren unsere Agammaglobulinämie-Patientinnen im Mittel (5,2 ± 4,9 Jahren) später klinisch symptomatisch.
7 Patienten aus unserer ursprünglichen Studienkohorte, die nach den ESID-Kriterien aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit Entstehung einer neoplastischen Grunderkrankung oder der Einnahme von immunmodulatorischen Medikamenten (s. Kapitel III.3 und IV.1) mit konsekutiver Ausbildung einer Hypogammaglobulinämie binnen 2 Jahre, ausgeschlossen werden mussten, wurden retrospektiv in die Gruppe Sekundäre CVID eingeteilt.
Im Vergleich mit unserer prim. CVID-Studienkohorte wird ersichtlich, dass das Alter bei Auftreten der klinischen Symptomatik (15,3 ± 10,7 Jahre) bei den sek. CVID-Patienten mit der Gesamtkohorte der CVID (16,6 ± 15,8 Jahre) vergleichbar ist, jedoch nicht, wenn CVID in die zwei unterschiedlichen Onset-Gruppen (early-onset Patienten 4,2 ± 4,5 Jahre, late-onset Patienten 27,2 ± 14,1 Jahre) differenziert wird. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass die sek. CVID-Patienten aus einer heterogenen Gruppe mit sowohl pädiatrischen, als auch erwachsenen Patienten besteht (Verhältnis 3:4, s. Kapitel IV.2.3). Die Diagnose „CVID“ wurde im Alter von im Mittel 27,1 ± 17,2 Jahren gestellt; das mittlere Alter bei Diagnosestellung ist vergleichbar mit den late-onset Patienten (nicht signifikant, Vgl. early-

onset Patienten: 4,2 ± 4,5 Jahre, signifikant). Die Latenzzeit zwischen Auftreten der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung bei den sekundären CVID-Patienten ist ebenfalls ein Ausdruck der erschwerten Klassifikation und Diagnosestellung dieser Patienten, insbesondere wenn differentialdiagnostisch eine medikamenteninduzierte Hypogammaglobulinämie nicht in Betracht gezogen wurde oder wenn die Diagnose einer neoplastischen Grunderkrankung später erfolgte als die laborchemische Hypogammaglobulinämie.

V.2 Anamnese der Patienten

Um Auffälligkeiten in Wachstum und Entwicklung der Patienten unserer Studienkohorte aufzudecken, mit der Frage nach möglichen äußeren Umweltfaktoren und deren Einfluss auf die Ausbildung der multifaktoriellen Genese des Variablen Immundefektes, wurde der Zeitraum von der Geburt bis zur klinischen Manifestation des Immundefektes bei den telefonischen Interviews erfragt.

V.2.1 Besondere pränatale Ereignisse

Auffälligkeiten in der Schwangerschaftsperiode konnten bei insgesamt 27 (30,7%) der 88 Mütter unserer Patientenkohorte ermittelt werden (bei 32 Müttern (36,4%) wurden Schwierigkeiten in dieser Zeit verneint und von 29 Patienten (33%) konnten hierzu keine Information gewonnen werden). Das Auftreten von Komplikationen oder Problemen während der Schwangerschaft bzw. Geburt war zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

Am häufigsten berichteten Mütter der early-onset Gruppe (11 von 34 Patienten, 32,4%) über ein besonderes Ereignis in dieser Zeit, wobei wiederholt eine psychische Belastung während der Schwangerschaft (3 Mal) oder eine Frühgeburt des Kindes (3 Mal) beschrieben wurde.

In der late-onset Gruppe kam es nur bei 9 von 42 Patienten (21,4%) zu Schwierigkeiten in der Schwangerschaftsperiode. Die Patienten teilten psychische Belastungen (5 Mal) ihrer Mütter während dieser Zeit mit oder berichteten von fortgesetztem Nikotinabusus der Mütter in der Schwangerschaft (3 Mal).

5 der 7 (71,4%) sek. CVID-Patienten berichteten über ein besonderes Ereignis während der Schwangerschaftsperiode infolge einer Risikoschwangerschaft bzw. einem schweren Geburtsvorgang (2 Mal).

In der Agammaglobulinämie-Gruppe beschrieben 2 Mütter (40%) von 5 Patientinnen eine Frühgeburt oder einen protahierten Geburtsverlauf als Komplikation während der Schwangerschaftszeit.

V.2.1.1 Auswirkungen der pränatalen Phase

Am häufigsten wurden über psychische Belastungen während der Schwangerschaft (9 Mal), Risikoschwangerschaft bzw. schwerer Geburtsvorgang (6 Mal) oder Frühgeburt des Kindes (5 Mal) berichtet, sowie fortgesetzter Nikotinabusus der Mütter (4 Mal, s. Kapitel IV.3.1). Der Einfluss der pränatalen Phase als ein Parameter für einen möglichen äußeren Umweltfaktor für die Entwicklung dieses primären Immundefektes bleibt jedoch ungewiss, da nur ungefähr ein Drittel der Patienten (27 von 88 Patienten) über ein positives Ereignis in dieser Zeit berichten konnten, ungefähr ein Drittel (32 Patienten) verneinten Störfaktoren in dieser Zeit und ca. ein Drittel (29 Patienten) konnte hierzu keine Angaben machen. Insgesamt besteht hier ein hoher Unsicherheitsfaktor bezüglich der Datenqualität. Patienten aus der late-onset Gruppe konnten zu dieser Frage keine Stellung beziehen, da sie selbst längst erwachsen sind und über wenig Informationen aus dieser Zeit verfügen; im Gegensatz zu den anderen 3 Gruppen, in der überwiegend mit einem Elternteil des Patienten die Befragung durchgeführt wurde.

Die Häufigkeit einer protahierten Geburt wird in der Literatur bei 5 - 7% beschrieben (178). Die Inzidenz der Frühgeburt liegt in Deutschland bei 7% aller Lebendgeburten (177). Es wird geschätzt, dass heutzutage jede 5. - 6. Frau in der Schwangerschaft raucht (176), (91). Der Anteil rauchender Frauen war vor 2 Jahrzenten fast doppelt so hoch (176). Bei den Patienten, deren pränatales Ereignis eruiert werden konnte, liegt die Häufigkeit der genannten Komplikation während der Schwangerschaft oder der Geburt innerhalb des Bereiches der Normalbevölkerung.

V.2.1.2 Zwillingspaare

In unserer Studienkohorte konnten vier Zwillingspaare ermittelt werden. In der early-onset Gruppe konnte ein Patient mit einem eineiigen, gesunden Zwillingsbruder und eine Patientin mit einem zweieiigen, gesunden Zwillingsbruder recherchiert werden. In der late-onset Gruppe war der Zwillingsbruder eines Patienten ebenfalls gesund. In der Gruppe der sek. CVID-Patienten berichtete eine Patientin, bei der die Hypogammaglobulinämie nach vorangegangener novalgininduzierter Knochenmarksdepression festgestellt wurde, über eine eineiige, asymptomatische Schwester mit einer Hypogammaglobulinämie mit signifikanter Erniedrigung von IgG und IgA.

Studien von eineiigen Zwillingen zeigten sowohl eine Konkordanz, als auch eine Diskordanz bzgl. CVID (179). Schroeder et al. (179) beschrieb drei eineiige Zwillingspaare mit Konkordanz zu CVID und ein eineiiges Zwillingspaar mit Diskordanz zu CVID. Andere Studien mit monozygotischen Zwillingen bestärkten die Hypothese einer gemeinsamen

Grundlage von CVID und selektivem IgA-Mangel, nachdem ein Zwilling ein CVID ausbilden kann und der andere einen IgA-Mangel (82).
Die drei Zwillingspaare aus unseren CVID-Gruppen sind demnach diskordant. Über die Patientin in der sek. CVID-Gruppe sind nur spekulative Aussagen möglich, da die Hypogammaglobulinämie der asymptomatischen Schwester nicht klassifiziert wurde.
Jedoch legen diese Beobachtungen nahe, dass sowohl epigenetische, als auch Umweltfaktoren die Expression dieser Erkrankung beeinflussen (82).

V.2.2 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft und der Stillzeit

Eine Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft oder Stillzeit als Einflussfaktor erwies sich in unserer Studienkohorte als nicht relevant. Lediglich vier Mütter berichteten über eine Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft. Bei den Medikamenten handelte es sich um Schilddrüsenhormonpräparate (Euthyrox und L-Thyroxin), Kortison (lokal) und Aspirin. Bei keinem Patienten wurde eine Medikamenteneinnahme während der Stillzeit angegeben. Bei 33 von 88 Patienten (37,5%) konnten zu dieser Fragestellung keine Informationen gewonnen werden, daher besteht auch hier ein großer Unsicherheits-faktor bezüglich der Datenqualität.

V.2.3 Stillhäufigkeit und Stilldauer der Patienten

Die Stillzeit ist kein Punkt des standardisierten Fragebogens gewesen, da jedoch fast die Hälfte der Patienten bei der Befragung nach Medikamenten in der Stillzeit erwähnt hat, nach der Geburt nicht oder nicht lange gestillt worden zu sein, wird die Frage nach der Stillhäufigkeit und Stilldauer hier als zusätzlicher Punkt erörtert.
Lediglich 20 von 88 Patienten (22,7%) wurden nach der Geburt gestillt, wobei die mittlere Stilldauer bei 5,6 Monaten (Median 2 Monate) lag und in der early-onset Gruppe mit 9,3 Monaten am längsten war. 26 Patienten (29,5%) gaben an, überhaupt nicht gestillt worden zu sein und bei 42 Patienten (47,7%) fehlen Angaben zur Stillzeit. Die Unterschiede bzgl. Stilldauer und Stillhäufigkeit waren in den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

Die Prävalenz nicht stillender Mütter in deutschen Kliniken ist in den Jahren 1974- 1982 von 48% auf 31% gesunken (76). Die Studie des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KIGGS) stellte 2007 repräsentativ Daten zur Häufigkeit und Dauer des Stillens in den Geburtsjahrgängen von 1986 - 2005 in Deutschland dar (114). Retrospektiv wurden Eltern von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 17 Jahren über den Verlauf von Stillhäufigkeit und Stilldauer befragt. 76,7% der Kinder wurden über alle Geburtsjahrgänge hinweg gestillt. Frühgeborene Kinder und Kinder mit Problemen nach der Geburt, waren signifikant seltener

gestillt worden als reife und übertragene Kinder oder Kinder ohne Probleme nach der Geburt. Über alle Geburtsjahrgänge wurden die Kinder im Mittel 6,9 Monate gestillt (114).
Nach Angaben der American Academy of Pediatrics (4) und Bergmann et al. (14) bestehen die Vorteile des Stillens für die Gesundheit der Kinder in einer Verringerung der Infektionskrankheiten, Senkung der Säuglingssterblichkeit, einer Risikoverminderung für Diabetes Typ 1 und 2, für Adipositas und Allergien.

In unserer Patientenkohorte zeigte sich, dass nicht gestillte Kinder signifikant häufiger eine Pneumonie (22 nicht gestillte Kinder vs. 11 gestillte Kinder mit Pneumonie, p= 0,027) oder eine chronische Sinusitis (14 nicht gestillte vs. 7 gestillte Kinder mit chronischer Sinusitis, p = 0,043) entwickelten als gestillte.

In den ersten Lebensmonaten ist der Neugeborene durch die maternale IgG-Produktion via diaplazentarem Transport geschützt. Die endogene IgG-Produktion beginnt ungefähr im 6. Lebensmonat. Der Zeitraum zwischen dem zweiten und sechsten Monat wird als physiologische Hypogammaglobulinämie des Neugeborenen bezeichnet (82). Durch IgA-Abgabe über die Muttermilch wird die Abwehr des Säuglings weiterhin unterstützt (82).
Es stellt sich daher die hypothetische Frage, ob die mütterlichen Immununglobuline z.B. auch eine Rolle spielen bei der endogenen Immunglobulinproduktion (Triggerung, Support o.ä.) ihres Säuglings. Da fast die Hälfte der Patienten (42 Patienten, 47,7%) diesbezüglich keine Angaben gemacht hat, ist eine Aussage zum Stellenwert der Stillzeit nicht möglich. Die mittlere Stilldauer war bis auf die early-onset Gruppe, in allen Gruppen deutlich kürzer als in der Normalbevölkerung (Vgl. (114)).

Stillhäufigkeit und das Auftreten von Splenomegalie waren signifikant miteinander assoziiert (p = 0,014), d.h. bei gestillten Kindern konnte weniger häufig eine Splenomegalie festgestellt werden und Patienten mit Splenomegalie waren häufig nicht gestillt worden. Größere Studien mit einer höheren Fallzahl sollten diesen Zusammenhang überprüfen.

V.2.4 Ausschläge im Neugeborenenalter

Die Frage nach Ausschlägen im Neugeborenalter als ein frühes klinisches Symptom zeigte sich in unserer Patientenkohorte als nicht relevant. Lediglich 8 von 88 Patienten (9,1%) hatten einen Ausschlag im Neugeborenenalter. 43 Patienten (48,9%) verneinten diese Frage und bei 37 Patienten (42%) konnten hierzu keine Information gewonnen werden. In der early-onset Gruppe wurde mit 5 Patienten (von 34 Patienten, 14,7%) die meisten Fälle mit Ausschlägen im Neugeborenalter beobachtet. (Vgl. late-onset Gruppe: 2 Patienten, Agamma.-Gruppe: 1 Patientin, Sek. CVID: kein Patient). Aufgrund des großen Anteiles von

Patienten, die zu dieser Fragestellung keine Angaben machen konnten, besteht auch hier ein hoher Unsicherheitsfaktor bezüglich der Datenqualität.
Es ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten mit Ausschlägen im Neugeborenenalter in Wirklichkeit höher liegt. Folgende 2 Faktoren einer retrospektiven Befragung sind hier von Bedeutung:

1.) Patienten mit denen die telefonische Befragung selbst durchgeführt wurde, wussten häufig nicht, ob sie einen Ausschlag als Neugeborenes hatten und
2.) Familienangehörige von Patienten mit denen die telefonischen Interviews erfolgt sind, konnten sich häufig nicht erinnern, ob der Patient als Neugeborenes einen Ausschlag entwickelt hatte.

V.2.5 Ekzeme

Über ein Ekzem, jeglicher Art in der späteren Kindheit berichteten fast ein Drittel der Patienten der Studienkohorte (27 von 88 Patienten, 30,7%). Das Auftreten von Ekzemen in den beiden prim. CVID-Gruppen war gleich (11 Patienten early-onset (32,4%) vs. 11 Patienten late-onset Gruppe (26,2%)). Bei den 7 sek. CVID-Patienten gab es 4 Fälle (57,1%) von Ekzemen und eine von 5 Agammaglobulinämie-Patientin (20%) berichtete ebenfalls über ein Ekzem in der Vorgeschichte.

Das atopische Ekzem ist in vielen Fällen die erste klinische Manifestation der Atopie, tritt häufig in den ersten 3 Lebensjahren auf und beginnt oft als Milchschorf und breitet sich später auf die Beugen bzw. das gesamte Integument fort (205). Mit dieser Fragestellung sollte eruiert werden, ob sich eine atopische Disposition als Zeichen einer Immundysregulation bei den CVID-Patienten schon in den ersten Lebensjahren abzeichnet. Vor allem in den beiden primären CVID-Gruppen sind Ekzeme im Kleinkindalter gehäuft aufgetreten. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede bzgl. dem Auftreten von Ekzemen zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Die Prävalenz für das atopische Ekzem wird in der Literatur für die Normalbevölkerung bei 8-10% angegeben (92).

V.2.6 Wachstum und frühkindliche Entwicklung

Der Zeitraum der frühkindlichen Entwicklung und des Wachstums in der Kindheit unserer Patienten als ein Faktor der klinischen Manifestation des Immundefektes wurde ebenfalls recherchiert. Hierbei sollte insbesondere eruiert werden, ob die Entwicklung unserer immundefekten Patienten infolge rezidivierender Erkrankungen beeinträchtigt ist.
83% der Patienten (73 von 88 Patienten) gaben eine normale Entwicklung und ein altersgerechtes Wachstum an. 17% der Patienten (15 von 88 Patienten) zeigten Gedeih- und Wachstumsstörungen in der Kindheit. Mit einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung

waren z.B. verzögertes Wachstum, Motorik und Sprachentwicklung assoziiert. Verzögertes Wachstum bedeutet eine alters- und geschlechtabhängige Körpergröße und -Gewicht unterhalb der 3. Perzentile, d.h. fast ein Fünftel unserer Patientenkohorte war verglichen mit Gleichaltrigen zu klein. Insbesondere in der early-onset Gruppe kam es bei ungefähr einem Viertel der Patienten (9 von 34 Patienten, 26,5%) zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung und der präpubertären Wachstumsphase.
Chronische Krankheiten führen häufig zu Verzögerungen in Entwicklung und Wachstum von Kindern, v.a. chronische Erkrankungen, die den Intestinaltrakt betreffen z.B. Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa, jedoch auch kardiale Erkrankungen mit Herzfehlern oder hepatogen wie Glykogenosen (150).
In der late-onset Gruppe waren 5 von 42 Patienten (11,9%) von einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung betroffen. Bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen war eine von 5 Patientinnen (20%) in der frühkindlichen Entwicklungsphase verzögert. Bei den sek. CVID-Patienten berichteten alle Patienten (100%) über eine normale frühkindliche Entwicklung. Signifikante Unterschiede bzgl. verzögertem Wachstum bzw. frühkindlicher Entwicklung zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich nicht, jedoch war verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung und Dystrophie bzw. Kachexie ($p = 0,003$) signifikant miteinander assoziiert. Andere klinische Manifestationen oder Erkrankungen zeigten keine Signifikanz.

V.2.7 Allergien und allergieähnliche Manifestationen

Allergien traten bei 42% (37 von 88 Patienten) unserer Patientenkohorte sehr häufig auf. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen des atopischen Formenkreises wird in der Allgemeinbevölkerung je nach Untersuchungsart und -Bedingungen zwischen 8,3% (13) und 12 bzw. 14% angegeben (109, 173).
Das Auftreten von allergischen Erkrankungen war insbesondere in der late-onset Gruppe gehäuft anzutreffen (50%, 21 von 42 Patienten). Jedoch auch in der early-onset Gruppe waren fast ein Drittel der Patienten (10 von 34 Patienten, 29,4%) von einer Allergie betroffen. Sek. CVID-Patienten (4 von 7 Patienten, 57,1%) und Agammaglobulinämie-Patientinnen (2 von 5 Patientinnen, 40%) zeigten unter Beachtung der niedrigen Patientenzahl ebenfalls eine Disposition zu Allergien. Die größere Anzahl der allergischen Erkrankungen in der late-onset im Vergleich zur early-onset Gruppe entspricht auch der Beobachtung, dass Allergien im Alter tendentiell, auch in der Allgemeinbevölkerung zunehmen (64, 203). Da late-onset Patienten älter sind und hierdurch über einen längeren Zeitraum eine allergische Diathese entwickeln können, wird der hohe Anteil von Allergien in der late-onset Gruppe durch den Altersunterschied mitbedingt. Auch in der sek. CVID-Gruppe, die aus 4 erwachsenen und 3 jugendlichen Patienten besteht, war der Anteil der allergischen Erkrankungen deutlich

erhöht. Unterschiede bzgl. der Häufigkeit von Allergien zwischen den einzelnen Gruppen erreichten jedoch keine Signifikanz.

Am häufigsten wurde von einer Arzneimittelallergie (22 von 88 Patienten, (25%): 14 late-onset, 5 early-onset und 3 sek. CVID Patienten, keine Signifikanz) und von einer Nahrungsmittelallergie (15 von 88 Patienten (17%): 7 early-onset, 6 late-onset, 1 Agamma.- und 1 sek. CVID-Patient, keine Signifikanz) berichtet.
Es wird geschätzt, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 1-7% der hospitalisierten Patienten bzw. 5-15% bei allen Patienten, die ein Arzneimittel einnehmen, auftreten (85, 86, 116, 127). In ca. 15-20% handelt es sich um allergische unerwünschte Nebenwirkungen (52, 95), die meistens die Haut betreffen (z.B. Arzneimittelexantheme, Urtikaria usw.) (191). Echte Arzneimittelallergien sind von pseudoallergischen (oder anaphylaktoiden) Reaktionen, die nicht durch Antikörper vermittelt sind, aber auf einer Arzneimittelinduzierten Freisetzung von Immunmediatoren aus Mastzellen und Basophilen beruhen, zu unterscheiden (191).
Die Häufigkeit selbst berichteter Nahrungsmittelallergien in der Allgemeinbevölkerung zeigt eine hohe Variabilität zwischen 5 und 30% (170). Die European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) gibt die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie in Europa bei durchschnittlich 12% an (169). Bei Young et al. wird die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen bei 1-2% geschätzt (221). Von der immunologisch vermittelten, klassischen Nahrungsmittelallergie sind andere Formen der Nahrungsmittelunverträglichkeit abzugrenzen, die auf toxische und pseudoallergische Reaktionen, Enzymmangel-erkrankungen, sowie anderen organischen bzw. funktionellen Darmerkrankungen beruhen (16).

Als Manifestationsarten der allergischen Erkrankungen in unserer Kohorte wurden Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, atopisches Hautekzem, allergische Konjunktivitis, Manifestationen im Magen-Darm-Trakt mit Symptomen wie Durchfall, Blähungen, Bauchkrämpfe und anaphylaktische Reaktionen genannt (s. Kapitel IV.3.7). Die häufigsten allergischen Manifestationen waren im Magen-Darm-Trakt (13 von 88 Patienten, 14,8%) und atopisches Hautekzem (18 von 88 Patienten, 20,5%).
Das gehäufte Auftreten von allergischen Krankheitsbildern in unserer Patientenkohorte ist als ein Zeichen der gestörten Immunregulation bei CVID zu werten (Vgl. (182)). Paradoxerweise besteht beim variablen Immundefekt eine Unfähigkeit ausreichend Antikörper für eine Immunabwehr zu bilden und es treten Erkrankungen auf, die mit einer überschießenden Immunreaktion einhergehen (192). Einerseits könnte sich dies infolge der Assoziation von CVID mit bestimmten MHC-Haplotypen, i.S.e. gemeinsamen genetischen Basis des Immundefektes und der atopischen Disposition erklären (Vgl.(179)). Andererseits wurde die

Hypothese aufgestellt, dass bei CVID keine normale IgA-Funktion innerhalb der Mukosa besteht, die ein Eindringen von umweltspezifischen Antigenen in die Schleimhautoberfläche ermöglicht. Nachfolgend käme es zu einer Immunisierung infolge Kreuzreaktionen mit eigenen Antigenen und somit Induktion einer überschießenden Immunreaktion (192). Vermutlich sind CVID-Patienten auch nicht in der Lage eine überschießende Immunreaktion ausreichend zu unterbinden (192).

Es ist anzunehmen, dass das häufige Auftreten der Arzneimittelallergie in unserer Patientenkohorte mit einer langen vorausgegangenen Medikamentenanamnese (mit häufigen Antibiotikatherapien bei rezidivierenden Infektionen) in Verbindung steht, da zwischen Beginn der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung mit Einleitung einer adäquaten Immunglobulinsubstitutionstherapie in allen Gruppen ein jahrelanger Zeitraum bestand (Vgl. Kapitel V.1.2). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Gabe von Antibiotika (insbesondere Breitspektrumantibiotika) im Säuglingsalter das Risiko einer allergischen Erkrankung im späteren Leben bis auf das dreifache erhöhen kann (64).
Bei der Nahrungsmittelallergie in unserer Patientenkohorte ist zu vermuten, dass die gastrointestinalen Symptome dieser Patienten auch nicht-infektiöse Manifestationen des Gastrointestinaltraktes, die ca. 10% der CVID-Patienten betreffen (Vgl. (40, 43, 182), wiederspiegeln. Trotz Einhaltung einer Diät oder Immunglobulinsubstitutionstherapie ist die Behandlung dieser nicht-infektiösen gastrointestinalen Symptome schwierig (182). Als mögliche Ursache für dieses Syndrom wird eine T-Zell-vermittelte autoimmune Entzündung der intestinalen Barriere diskutiert. Dementsprechend korreliere dieses Syndrom mit anderen Autoimmunerkrankungen und deutet bei diesen CVID-Patienten auf eine T-Zell-Dysfunktion hin (192).
In unserer Patientenkohorte haben 4 der 15 Patienten (26,7%) mit Nahrungsmittelallergie auch eine Autoimmunerkrankung (2 early-onset und 2 late-onset-Patienten). Insgesamt war in unserer Patientenkohorte das Auftreten von Allergien mit Autoimmunerkrankungen nicht signifikant assoziiert ($p = 0,866$), jedoch waren Allergien signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Splenomegalie ($p = 0,006$) und Bronchitiden ($p = 0,011$).

Eine Dysbalance des Immunsystems mit Überwiegen der Th2-Antwort soll die Entstehung von Allergien begünstigen. Beim spezifischen Immunsystem kommt es nach Erkennung eines fremden Antigens zur klonalen Expansion von antigenspezifischen T- und B-Lymphozyten und zur Bildung von antigenspezifischen Antikörpern. Die Klasse der gebildeten Antikörper wird u.a. durch die T-Helfer (Th)-Zellen und deren Zytokine bestimmt. Hierbei begünstigen Th2-Zellen die Bildung von allergieauslösenden IgE-Antikörpern, während Th1-Zellen über die Sekretion von Interleukinen wie z.B. Interleukin-12 eher

proentzündlich und antiallergisch wirken. Eine Entzündungsantwort des angeborenen Immunsystems, insbesondere die Sekretion von Interleukin-12 begünstigt die Bildung einer Th1-Antwort des spezifischen Immunsystems und wirkt dadurch der Entstehung von Allergien entgegen (115).

Da unsere Ergebnisse auf den Angaben der Patienten (oder deren Angehörigen) bzw. deren behandelnden Ärzte im Rahmen der telefonischen Interviews und der angeforderten Unterlagen (von Krankenhausaufenthalten etc.) basieren und immunologische Test bzgl. einer Allergieabklärung nicht standardisiert durchgeführt wurden, bleibt die Anzahl der echten Arzneimittel- oder Nahrungsmittelallergien im Vergleich zu den Unverträglichkeiten in unserer Patientenkohorte ungewiss.

Größere Studien mit einer höheren Fallzahl sind notwendig, um sich mit der Fragestellung auseinander zu setzen, inwieweit eine Th-Dysbalance bei CVID-Patienten in der Entstehung von Allergien eine Rolle spielt und inwieweit es sich bei den Allergien um immunologisch vermittelte Erkrankungen oder um pseudoallergische Reaktionen handelt.

V.2.8 Familienanamnese

Bei Familienmitgliedern von CVID-Patienten ist eine ungewöhnlich hohe Inzidenz von selektivem IgA-Mangel und Autoimmunerkrankungen beschrieben worden (9, 171).
Die Frage nach Erkrankungen in der Familie war daher Teil unserer Patientenevaluation. Erkrankungen in der Familie konnten in allen vier Gruppen recherchiert werden, jedoch zeigten sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

V.2.8.1 CVID bzw. Hypogammaglobulinämie in der Verwandtschaft

Lediglich in der early-onset Gruppe gab es ein Geschwisterpaar mit diagnostiziertem CVID (beide wurden in die Studie eingeschlossen, s. Kapitel IV.3.8). In der late-onset Gruppe, bei den sek. CVID-Patienten und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen wurde jeweils von einem Verwandten mit einer „Hypogammaglobulinämie“ berichtet. Eine Klassifizierung der „Hypogammaglobulinämie“ dieser Familienangehörigen konnte retrsospektiv nicht eruiert werden, bis auf die Tatsache, dass es sich um asymptomatische Fälle handle.

Die meisten Fälle von CVID treten sporadisch auf. Mindestens 10% der CVID-Erkrankungen sind jedoch familiär bedingt mit einem autosomal-dominantem oder autosomal-rezessivem Vererbungsmuster (165, 204).
Bei einigen autosomal-rezessiven CVID-Familien konnte im Jahr 2003 nachgewiesen werden, dass eine homozygote Mutation im ICOS-Gen (inducible costimulator on activated

T-cells) ursächlich für die Ausbildung eines CVID war. Der ICOS-Defekt führt über eine geschwächte T-Zell-Interaktion zu einer Störung der B-Zell-Ausreifung mit niedriger ausgereifter „switched“ Memory-B-Zellzahl, Fehlen von Plasma-Zellen in den peripheren Lymphorganen und niedrigem Serum-IgG, jedoch normalen IgM-Werten (81, 164, 209). Aufgrund der fehlenden Memory-B-Zellen sind ICOS-defekte Patienten in Bezug auf eine sekundäre Immunantwort schwer geschwächt (82). Der Anteil der CVID-Patienten infolge einer ICOS-Mutation beträgt jedoch lediglich ca. 2% (165, 166). Andere Gendefekte, die 2005 entdeckt wurden, sind reine B-Zell-Defekte und betreffen Mutationen der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor Familienmitglieder TACI (transmembrane activator and calcium-madulator and cyclophilin ligand interactor) auf Chromosom 17p11.2 (31, 163) und BAFF-R (B cell- activating factor receptor) auf Chromosom 22q13.2 (120), sowie die CD19-Mutation (202) auf Chromosom 16q11.2 (165).

Homozygote und heterozygote Mutationen im TACI-Gen führen zu einem humoralem Immundefekt, der demnach autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant auftreten kann (165). Mutationen im TACI-Gen (TNFRSF13B) wurden sowohl bei sporadischen, als auch bei familiär bedingten Fällen von CVID und selektivem IgA-Mangel identifiziert (31, 163). Die Prävalenz der TACI-Mutation innerhalb CVID wird bei 5-10% geschätzt, jedoch ist der Phänotyp variabel vom asymptomatischen Immunglobulinmangel, über selektiven IgA-Mangel (sIgAD) bis hin zum voll ausgebildeten CVID (165). Der TACI-Defekt liefert ein Beispiel für einen Erklärungsansatz der genetischen Verbindung von CVID und selektivem IgA-Mangel bei gemeinsamen Vorkommen beider Entitäten in CVID/sIgAD-Multiplex-Familien (165). Patienten mit einem TACI-Defekt leiden häufig an chronischen und rezidivierenden Infektionen infolge von kapselhaltigen Bakterien wie *Haemophilus influenzae* oder Pneumokokken. Benigne lymphoproliferative Erkrankungen wie Splenomegalie, lymphofollikuläre Hyperplasie im Gastrointestinaltrakt und vergrößerte Tonsillen waren bei Patienten mit einer TACI-Mutation gehäuft anzutreffen. Autoimmunphänomene wurden bei bis zu 30% der Patienten mit einem TACI-Defekt beobachtet, jedoch treten Autoimmunerkrankungen bei CVID häufig auf, so dass dieser Punkt keine direkte Beziehung zur Mutation sein muss (164).

BAFF-R vermittelt Immunglobulin-Klassenwechsel in B-Zellen und ist daher für die B-Zell-Homöostase und -Funktion von Bedeutung (32). Losi et al. (120) konnten jedoch keine Mutationen in BAFF-R nachweisen, die in die Pathogenese von CVID involviert sind, daher sind weitere Studien notwendig, um die Rolle von BAFF und seinen Rezeptoren in der Pathophysiologie von CVID zu definieren.

Der Vererbungsmodus im CD19-Defekt erfolgt autosomal-rezessiv. Die Häufigkeit der CD19-Mutation ist noch unbekannt und wird als selten eingeschätzt. Eine homozygote CD19-Mutation führt zu einer fehlenden oder starken Reduktion der CD19-Expression auf der

Oberfläche von B-Zellen. Die Anzahl von peripheren B-Zellen ist daher normal, jedoch ist die Anzahl der Memory-B-Zellen stark reduziert. Patienten mit einem CD19-Defekt zeigen eine typische Anamnese mit rezidivierenden Infektionen; Autoimmunphänomene und lymphoproliferative Erkrankungen fehlen jedoch (202).

Ein Teil unserer primären CVID-Patienten wurden bzgl. eines TACI-Defektes untersucht, jedoch konnte dieser Gendefekt bei keinem Patienten aus unserer Kohorte nachgewiesen werden. Das CVID-Geschwisterpaar lehnte leider die Teilnahme an dieser molekular-genetischen Untersuchung ab. Ein Gendefekt als Ursache für die Ausbildung von CVID liegt jedoch bei diesen zwei Schwestern nahe.
Heterozygote Gendefekte könnten eine Rolle spielen in der Präsenz der immunologischen Erkrankungen bei den Familienangehörigen unserer Patienten.

V.2.8.2 IgA-Mangel in der Verwandtschaft

In allen vier Gruppen konnte mindestens ein Familienangehöriger mit einem IgA-Mangel ausfindig gemacht werden; in der late-onset Gruppe wurden zwei Kinder eines CVID-Patienten mit einem IgA-Mangel ermittelt.
Die Beobachtung, dass CVID und selektiver IgA-Mangel in einer Familie gleichzeitig auftreten können oder die Entwicklung eines CVID bei einem Patienten mit IgA-Mangel hat zu der Hypothese einer gemeinsamen genetischen Grundlage dieser beiden Erkrankungen geführt (31, 88, 166). Assoziationen von CVID und IgA-Mangel mit bestimmten MHC-Allelen, z.B. im HLA-Locus auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 wurden beobachtet (25, 111, 204). De la Concha et al. (50) vermutet mindestens zwei betroffene Loci in der HLA-Region, einen in der Nähe der Klasse II-Region und einen in der Nähe der Klasse III-Region.

Als weitere Formen eines Immununglobulinmangels wurden in unserer Patientenkohorte je ein Familienangehöriger mit einem IgM-Mangel in der early-onset Gruppe und bei den Agammagloblinämie-Patientinnen, sowie ein Fall mit IgG2-Mangel in der late-onset-Gruppe genannt.
Es wird geschätzt, dass bei 20% der CVID-Patienten humorale Immundefekte bei Familienangehörigen auftreten, darunter sind sowohl asymptomatische Fälle mit weniger schweren humoralen Defekten wie IgA-Mangel und IgG-Subkalssendefekt und schwerer betroffene Angehörige mit signifikantem humoralem Immundefekt (186).

V.2.8.3 Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft

Autoimmunerkrankungen traten bei Angehörigen in der early- und late-onset Gruppe gleichermaßen auf (7 vs. 6 Angehörige mit Autoimmunerkrankungen). Am häufigsten waren

Psoriasis (early-onset 4 Mal, late-onset 1 Mal, sek. CVID 1 Mal), Vitiligo und M. Werlhof (je 2 Mal in der late-onset Gruppe) vertreten. In der sek. CVID-Gruppe und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen gab es je einen Angehörigen mit einer Autoimmunerkrankung (Psoriasis und Sklerodermie).

Autoimmunerkrankungen sind in der Normalbevölkerung weit verbreitet. In Europa oder Nordamerika leidet einer von 20 Bewohnern an einer Autoimmunerkrankung (64). Die Inzidenz der Autoimmunthrombozytopenie (AITP, M.Werlhof) wird bei Lechner et al. (117) mit 20 - 30/ Million/ Jahr, bei Engelfriet et al. und Pirofsky et al. mit 1: 30.000 - 70.000 pro Einwohner (59, 147), angegeben. Die Prävalenz der Vitiligo ist mit 1 - 4% in der Weltbevölkerung beschrieben (133), in Deutschland und Mitteleuropa sind ca. 1% der Bevölkerung betroffen (197). An Psoriasis leiden 2,5% der Weltbevölkerung (143, 151), in den westlichen Industrienationen beträgt die Prävalenz 1,5 - 2% (139).

Insgesamt ist das Auftreten von Autoimmunerkankungen bei den Angehörigen unserer prim. CVID-Patienten als sehr häufig anzusehen, da auf jeden fünften bis sechsten CVID-Patienten ein Familienangehöriger mit einer Autoimmunerkankung kommt (bei 13 Fällen von Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft von 76 CVID-Patienten). Jedoch ist ein Vergleich mit der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der Normalbevölkerung nur bedingt möglich, da das Auftreten von Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft von CVID-Patienten keinen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt erfasst.

Bei den sek. CVID-Patienten und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen in unserer Kohorte scheinen Autoimmunerkrankungen in der Familie nicht gehäuft aufzutreten.

Die Häufigkeit der Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft der einzelnen Gruppen zeigte keine relevanten Signifikanzunterschiede.

V.2.8.4 Allergien und andere Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis in der Verwandtschaft

Allergien waren in der Verwandtschaft in allen Gruppen häufig vertreten. Auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Häufigkeit von Allergien bei den Familienangehörigen unserer Patienten der einzelnen Gruppen. Am häufigsten wurde in allen Gruppen über Heuschnupfen in der Verwandtschaft (early-onset 8 Mal, late-onset 7 Mal, sek. CVID 4 Mal, Agammaglobulinämie 2 Mal) berichtet.

An Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis wurde am häufigsten über Asthma bronchiale (early-onset Gruppe 2 Mal, late-onset 2 Mal, sek. CVID 1 Mal) in der Verwandtschaft berichtet.

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen des atopischen Formenkreises wird in der Literatur je nach Untersuchungsart und -Bedingungen zwischen 8,3% (13) und 12 bzw. 14% angegeben (109, 173).

Die Prävalenz wird für allergische Rhinokonjunktivitis bei 7-18%, für Asthma bronchiale bei 1-11% und für atopisches Ekzem bei 8-10% angegeben (92).
Nach Wahn et al. litten 1997 von rund 9 Millionen Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-15 Jahren ca. 6-7% an Neurodermitis, 3-7% an Asthma und 3-11% an Heuschnupfen (206).
Auch das Auftreten von Allergien bei den Familienangehörigen unserer prim. CVID-Patienten ist als sehr häufig anzusehen, da auf jeden zweiten bis dritten CVID-Patienten ein Familienangehöriger mit einer Allergie kommt (bei 30 Fällen von Allergien in der Verwandtschaft von 76 CVID-Patienten). Jedoch ist auch hier ein Vergleich mit der Prävalenz von Allergien in der Normalbevölkerung nur bedingt möglich, da das Auftreten von Allergien in der Verwandtschaft von CVID-Patienten keinen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt erfasst.
Eine Aussage bezüglich der Häufigkeit von Allergien in der Familie, fällt in der Gruppe der sek. CVID oder Agammaglobulinämie-Patientinnen aufgrund der niedrigen Patientenzahlen schwer.
Sonstige Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wurden bei den Familienangehörigen unserer Patienten der einzelnen vier Gruppen nicht gehäuft berichtet.

V.2.8.5 Sonstige Erkrankungen in der Verwandtschaft

Bei den Familienagehörigen wurde an sonstigen Erkrankungen am häufigsten über eine durchgemachte Tuberkulose (3 Mal late-onset und 2 Mal early-onset Gruppe) berichtet. Hierbei waren je zweimal ein Vater und ein Großvater, sowie einmal eine Mutter von CVID-Patienten betroffen, die in der Vor- bzw. Nachkriegszeit des 2. Weltkrieges an Tuberkulose erkrankt sind.

V.2.8.6 Immundysregulation in der Familie der einzelnen Gruppen

Ein Screening von (asymtomatischen) Familienangehörigen von CVID-Patienten wird in Deutschland nicht durchgeführt. Der selektive IgA-Mangel ist mit einer Prävalenz von 1: 600 der häufigste primäre Immundefekt in der westlichen Welt (25, 42). Die Koexistenz von selektivem IgA-Mangel und CVID in den selben Familien ist beschrieben (88, 179) und kommt auch in unserer Studienkohorte in allen vier Gruppen bei einem Familienangehörigen (in der late-onset Gruppe bei zweien) vor. Eine familiäre Koinzidenz beider Krankheitsbilder wird bei 20% der Patienten beschrieben (211). Es ist zu vermuten, dass die Dunkelziffer von sIgAD in der Verwandtschaft unserer CVID-Patienten deutlich höher liegt (Vgl. (43)).
In beiden CVID-Gruppen und in der Gruppe mit den Agammaglobulinämie-Patientinnen konnte ein Angehöriger mit einer Hypogammaglobulinämie recherchiert werden. Ob es sich hierbei um einen transienten oder persistierenden Immunglobulinmangel handelte oder sich darunter ein primärer oder sekundärer Immundefekt verbarg, blieb aufgrund der fehlenden

Abklärung seitens der Betroffenen unklar. Autoimmunerkrankungen und Allergien scheinen in einigen Familien von CVID-Patienten häufiger aufzutreten als in der Normalbevölkerung.
Insgesamt zeichnet sich eine Tendenz zu einer veränderten oder gestörten Immunregulation bei einigen Familien von CVID-Patienten ab, sowohl in der early- als auch in der late-onset Gruppe, deren genaue Untersuchung und Abklärung es bedarf, auch vor dem Hintergrund einer Detektion von evtl. vorhandenen molekulargenetischen Defekten. Eine Vorstellung von CVID-Patienten und von Angehörigen mit einer positiven Familienanamnese bezüglich immunologischen Erkrankungen in spezialisierten Zentren ist daher zu empfehlen.
Bei den Familienangehörigen der sek. CVID-Patienten ist keine Immundysregulation zu vermuten, da ein zu rekonstruierendes Ereignis von außen die Hypogammaglobulinämie dieser Patienten verursacht hat. Jedoch sind die Patientenzahlen in dieser Gruppe und auch bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen zu klein, um diesbezüglich eine Aussage machen zu können. Zukünftige Studien mit einer größeren Fallzahl sollten sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzen.

V.3 Manifeste Erkrankungen

Das klinische Spektrum bei CVID ist variabel. Eine Vielzahl von Erkrankungen und klinischen Manifestationen sind mit diesem komplexen Immundefekt assoziiert (43). Die große Heterogenität der klinischen und biologischen Aspekte bei CVID ist mitverantwortlich für den zögerlichen Fortschritt im Verständnis der Pathogenese dieses Immundefektes, jedoch spielen sowohl Störungen im zellulären, als auch im humoralen Immunsystem eine entscheidende Rolle (78, 146).

V.3.1 Bakterielle Infektionen

Die meisten CVID-Patienten werden durch häufige wiederkehrende oder schwere bakterielle Infektionen, insbesondere des respiratorischen und des gastrointestinalen Traktes symptomatisch (43, 182). In unserer Patientenkohorte wurden rezidivierende Infektionen bei 92% der Patienten (81 von 88 Patienten) beschrieben (s. Kapitel IV.4). Der Unterschied bezüglich Auftreten von schweren oder rezidivierenden Infektionen war signifikant häufiger in den early-onset, late-onset und Agammaglobulinämie-Gruppen ($p = 0{,}009$). Bakterielle Infektionen werden im Detail unter Kapitel V.4 besprochen.
Bakterielle Infektionen im oberen und unteren Respirationstrakt waren signifikant miteinander assoziiert, insbsondere Pneumonien mit Bronchitiden bzw. chronischer Bronchitis oder Bronchitiden mit Sinusitiden bzw. chronische Bronchitis mit chronischer Sinusitis. Bei Patienten mit Pneumonien oder Sinusitiden wurde signifikant häufig eine Splenomegalie festgestellt.

In unserer Patientenkohorte war lediglich die chronische Bronchitis mit einer fortgeschrittenen chronischen Lungenerkrankung signifikant assoziiert (p = 0,004).

V.3.2 Chronische Lungenerkrankungen und Bronchiektasien

Die chronische Zerstörung von Lungengewebe infolge von rezidivierenden bakteriellen Infektionen ist eine Hauptkomplikation bei CVID-Patienten (43, 78, 155).

19 der 88 Patienten (21,6%) unserer Studienkohorte waren von einer chronisch fortgeschrittenen, klinisch manifesten Lungenerkrankung im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz infolge eines Lungenemphysems, einer Lungenfibrose oder einer COPD betroffen. 3 Patienten (3,4%) waren zum Zeitpunkt der Evaluation mit einer Heimsauerstofftherapie versorgt. Das signifikant häufigere Auftreten von chronischen Lungenerkrankungen in der late-onset Gruppe (14 Patienten, p = 0,010) könnte mit der allgemeinen höheren Häufigkeit von chronischen Lungenerkrankungen mit zunehmenden Alter zusammenhängen.

In unserer Studienkohorte hatten 3 Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ein Lymphadenopathiesyndrom (p = 0,032) und 6 Patienten eine lymphofollikuläre Hyperplasie (p = 0,035). Das signifikante Auftreten von lymphoproliferativen Prozessen bei diesen Patienten könnte ein Ausdruck einer ständigen Reizung bzw. Stimulation des (nicht intakten) Immunsystems infolge rezidivierender Infektionen oder einer bakteriellen (z.B. *H. influenzae,* Vgl. (167)) bzw. viralen (z.B. Adenoviren, Vgl. (103)) Besiedelung des Lungenparenchyms sein. Hierfür spräche auch die Beobachtung, dass alle unsere 19 Patienten mit einer chronisch fortgeschrittenen Lungenerkrankung an einer chronischen Bronchitis infolge rezidivierender Infektionen leiden und bei Diagnosestellung signifikant niedrige Ig-Spiegel aufwiesen (s. Kapitel IV.8.1). Entzündliche, nicht infektiöse Ursachen, tragen vermutlich zur Entwicklung eines chronischen Lungenparenchymschadens ebenfalls bei (26).

Bronchiektasien wurden bei insgesamt 27 Patienten (30,7%) radiologisch nachgewiesen. 11 von 34 (32,4%) Patienten in der early-onset Gruppe und 14 von 42 Patienten (33,3%) in der late-onset Gruppe, sowie 2 Agammaglobulinämie-Patientinnen (40%) hatten Bronchiektasien ausgebildet (kein signifikanter Unterschied p = 0,269). Es zeigte sich, dass Patienten, die Bronchiektasien ausgebildet hatten, signifikant länger klinisch symptomatisch waren bis eine Immunglobulinsubstitutionstherapie eingeleitet wurde (im Mittel 9,1 $\pm$ 8,2 Jahre) als Patienten ohne Bronchiektasien (im Mittel 5,7 $\pm$ 7,2 Jahre). Diese Patienten zeigten lange vor Diagnosestellung pulmonale Symptome und hatten über Jahre keine adäquate Substitutionsbehandlung erhalten. Insbesondere Patienten mit Pneumonien und chronischer Bronchitis entwickelten signifikant häufig Bronchiektasien (Vgl. (193)). Die Ausbildung von

Bronchiektasien war genauso wie die chronische Bronchitis signifikant mit einer chronisch fortgeschrittenen, d.h. klinisch manifesten Lungenerkrankung assoziiert.
Insofern könnten Patienten mit Bronchiektasien von einem frühzeitigen Einsatz einer Immunglobulinsubstitutionstherapie profitieren. Entscheidend hierbei ist der Zeitraum der klinischen Symptomatik bis zur Einleitung der Immunglobulinsubstitutionstherapie. Patienten mit Bronchiektasien zeigten auch signifikant niedrigere Immunglobulinwerte (IgG, IgM und IgA) bei Diagnosestellung als Patienten ohne Bronchiektasien, s. Kapitel IV.8.1. Diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer frühen Diagnosestellung des zugrundeliegenden Immundefektes mit der rechtzeitigen Einleitung einer adäquaten Therapie für den Verlauf und die Prognose bei den betroffenen Patienten, um chronische und irreversible Lungenschädigungen infolge wiederholter Infektionen zu verhindern (Vgl. (78)).
Quinti et al. (155) beschrieben 2007 in ihrer Langzeitbeobachtung (im Mittel 11,5 Jahre) von 224 CVID-Patienten zwar eine signifikante Reduktion in der Inzidenz von akuten Infektionen, v.a. Pneumonien und Otitiden im Rahmen der Immunglobulinsubstitutionstherapie, jedoch zeigte sich in diesem Beobachtungszeitraum ein zunehmender Anstieg in der Prävalenz von Patienten mit chronischen Erkrankungen, v.a. Sinusitiden und Lungenerkrankungen.
Chronisch verursachte strukturelle Defekte des Lungengerüstes infolge Umbauprozesse bei rezidivierenden bakteriellen Infektionen sind trotz adäquater IVIG-Therapie nicht mehr reversibel (Vgl. (63, 193). Das Fortschreiten einer chronischen Lungenerkrankung vermag der Einsatz der Immunglobulinsubstitutionstherapie daher nicht zu verhindern; dies steht in Einklang mit unseren Ergebnissen. Bei unseren 19 Patienten mit fortgeschrittener, klinisch manifester chronischer Lungenerkrankung kam es trotz Immunglobulingabe zu einem Fortschreiten der Erkrankung.
Bei Quinti et al. (155) wurden im Rahmen der Multicenterstudie alle Patienten über 18 Jahren bei Diagnosestellung und anschließend alle 4 Jahre einer CT-Thorax-Untersuchung unterzogen. Hierbei wurde zum Zeitpunkt der Diagnose bei 34,2% der Patienten eine chronische Lungenerkrankung festgestellt, deren Anzahl im Beobachtungszeitraum auf 46,4% anstieg. Initial wurde bei 56 Patienten (25%) Bronchiektasien nachgewiesen, deren Zahl am Ende der Langzeitbeobachtung ebenfalls auf 65 Patienten anstieg.
Trotz der retrospektiven Evaluierung unserer Patienten ohne standardisierte Durchführung einer CT-Untersuchung bei Diagnosestellung ist die Prävalenz von Bronchiektasien in unserer Kohorte vergleichbar hoch. Es ist anzunehmen, dass der Anteil der chronischen Lungenerkrankungen in unserer Studienkohorte höher ist, da die respiratorische Insuffizienz bei o.g. 19 Patienten klinisch manifest ist und abklärende Untersuchungen zur Diagnosestellung der Lungenerkrankung notwendig waren. Der Anteil von Patienten, deren respiratorische Insuffizienz sich in einem kompensierten Stadium befindet, bleibt ungewiss,

da weder Lungenfunktiosuntersuchungen oder eine CT-Diagnostik von allen Patienten erfolgt ist, noch die Evaluierung einer respiratorischen Belastbarkeit.
Ein Follow-Up mit Durchführung von Lungenfunktionstestungen zur Detektion von chronischen Lungenerkrankungen ist bei unseren Patienten daher notwendig.

Erhöhte respiratorische Infektionsraten und konsekutive Zerstörung von Lungenparenchym wurden in Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion von IgM-Gedächtnis-B-Zellen, sowie Antipneumokokken-Polysaccharid-AK gebracht – diese Patienten leiden an wiederholten Infektionen durch *Streptokokkus pneumoniae* und sind unfähig eine Impfantwort auf eine Pneumokokken-Impfung zu bilden (29). Diese Beobachtungen korrelieren mit denen bei splenektomierten oder asplenischen Patienten, die aufgrund der schweren Reduktion oder dem Fehlen von IgM-Gedächtnis-B-Zellen eine erhöhte Neigung zu Infektionen mit kapselhaltigen Bakterien haben (112).

V.3.3 Autoimmunerkrankungen

Neben der Neigung zu rezidivierenden Infektionen ist bei ca. 20-25% der Patienten zusätzlich mit Autoimmunphänomenen zu rechnen (43, 182).
In unserer Studienkohorte haben 20 von 88 Patienten (22,7%) eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen ausgebildet. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Quniti et al. (155) (17,4% Patienten mit Autoimmunerkrankungen), Cunningham-Rundles et al. (43) (22% Patienten mit Autoimmunerkrankungen) oder Wehr et al. (214) (20,2% Patienten mit Autoimmunerkrankungen).
Intressanterweise war das Auftreten von Autoimmunerkrankungen häufig mit anderen klinischen Manifestationen assoziiert, ohne jedoch Signifikanz zu erreichen. Besonders häufig zeigte sich eine Koinzidenz mit Splenomegalie bei 11 der insgesamt 20 Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Diese Beobachtung steht ebenfalls im Einklang mit den Ergebnissen von Wehr et al. (Vgl. (214)).
Die Prävalenz war in der early- und late-onset CVID-Gruppe vergleichbar (7 vs. 9 Patienten). Bei den sek. CVID-Patienten war das Auftreten von Autoimmunerkrankungen mit 3 von 7 Patienten ebenfalls gehäuft. In der Agammaglobulinämie-Gruppe hatte nur eine Patientin eine Autoimmunität. Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz bzgl. dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen in den einzelnen Gruppen. Autoimmunerkrankungen werden detailliert in Kapitel V.5 besprochen.
Autoimmunerkrankungen können dem Immundefekt vorausgehen oder sich im Verlauf entwickeln (211). Die Tatsache, dass CVID-Patienten auf Fremdorganismen abgeschwächt reagieren, andererseits gegenüber dem eigenen Körper eine verstärkte Reaktion zeigen,

scheint zunächst paradox. Jedoch ist die Koexistenz von Autoimmunität und Immundefekt eher als zwei Kehrseiten derselben Immunstörung zu verstehen (211).

Folgende drei Hypothesen haben Warnatz et al. (211) zusammengefasst, um das gleichzeitige Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei Immundefekten zu erklären:

1.) Eine defekte Immunantwort führt infolge einer intrinsischen Dysregulation zum Auftreten von Autoimmunreaktionen.
2.) Genkopplung, infolge nachbarschaftlicher Lokalisation der Gene für die Ausbildung eines Immundefektes und einer Autoimmunerkrankung.
3.) Kontinuierliche Aktivierung des Immunsystems infolge Persistenz viraler oder anderer Erreger.

Das Auftreten von Autoimmunphänomenen weist darauf hin, dass die Erkrankung CVID nicht nur einen Immundefekt, sondern auch eine abnorme Regulation des Immunsystems beinhaltet (182, 207).

V.3.4 Granulomatöse Erkrankungen

Granulomatöse Infiltrationen wurden in unserer Studienkohorte bei 8 von 88 Patienten (9,1%) histologisch nachgewiesen. Das mittlere Alter bei Feststellung der granulomatösen Veränderungen war bei Frauen mit 38 Jahren deutlich höher, als bei den Männern mit 25 Jahren - der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,081$). Bei Wehr et al. (214) wurden granulomatöse Infiltrationen bei 11,6% (35 von 303 Patienten) histologisch nachgewiesen, auch zeigten sich in dieser Patientenkohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den early- und late-onset Gruppen, sowie zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Das Vorkommen von granulomatösen Infiltrationen, die histologisch an die Sarkoidose erinnern, ist eine weitere klinische Manifestation bei CVID und betrifft 10-20% der Patienten (10, 104, 124, 144). Nichtverkäsende, sarkoid-ähnliche Granulome finden sich in Lymphknoten, Lunge, Leber, Milz, Haut und im Knochenmark. Die granulomatösen Infiltrationen bei CVID unterscheiden sich von der Sarkoidose im schlechten Ansprechen auf eine Kortikosteroidtherapie, dem Fehlen einer spontanen Remission, dem progressiven Fortschreiten der Lungenerkrankung und der hohen assoziierten Mortalitätsrate (47). CVID-Patienten mit T-Zellstörungen, Autoimmunphänomenen und lymphoproliferativen Veränderungen (Splenomegalie und diffuse Lymphadenopathie) sind häufiger betroffen (9, 124, 208, 211).

Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Immundysregulation und die Pathogenese der Granulombildung sind noch nicht geklärt (207). Zusammenfassend scheinen mehrere Komponenten, wie ein ungewöhnliches TNF-Allel mit erhöhtem Level von TNF-α (136), eine niedrige T-Lymphozytenzahl, eine erniedrigte CD4-Zellzahl, aktivierte CD8-Zellen und eine

gestörte B-Zell-Homöostase immunphänotypisch von Bedeutung zu sein (78, 146). Patienten mit einer sehr niedrigen Anzahl von switched memory B-Zellen neigen zur Ausbildung von Granulomen und Autoimmunphänomenen (210), genauso wie Patienten mit einer schweren Störung der T-Zell-Immunität (124). Aufgrund der gestörten T- und B-Zell-Immunität, scheint das Monozyten-Makrophagen-System, dessen Beteiligung an der Formation von Granulomen entscheidend ist (49), dauerhaft aktiviert zu sein (47).

Die Prognose der betroffenen Patienten ist, auch aufgrund der Tatsache der erschwerten Therapierbarkeit, schlechter als bei anderen CVID-Patienten (164). In der Fallstudie von Mechanic et al. (124) aus dem Jahr 1997 starben ein Viertel der Patienten an den Komplikationen ihrer granulomatosen Erkrankung.

Behandlungsstrategien bei granulomatösen Infiltrationen sind Hochdosiskortikosteroid-therapie, Hydroxychloroquin, vermutlich infolge Einflussnahme auf das Monozyten-Makrophagen-System, Anti-TNF-AK-Therapien wie Infliximab bzw. Adalimumab oder Cyclosporin. Hochdosis-Immunglobulinsubstitutionstherapie erbrachte keinen Benefit. Eine optimale Therapieempfehlung gibt es bisher nicht (47).

Aufgrund der Beobachtung von Bates et al. (10) einer Überschneidung von granulomatösen und lymphozytischen histopathologischen Veränderungen wurde unter dem Überbegriff „Granulomatöse-lymphozytische interstitielle Lungenerkrankung“ (GLILD) die granulomatöse Lungenerkrankung, die lymphozytische interstitielle Pneumonie, die follikuläre Bronchiolitis und die lymphoide Hyperplasie zusammengefasst. Wheat et al. (215) konnten bei dieser Subgruppe von Patienten in 6 von 9 Fällen eine zugrundeliegende HHV8-Infektion nachweisen. Somit könnte eine chronische Virusinfektion für die Ausbildung der interstitiellen Lungenerkrankung und lymphoproliferativen Veränderungen bei CVID-Patienten eine wichtige Rolle spielen. Inwieweit HHV8 in der Pathogenese von CVID von Belang ist, bleibt abzuwarten und auch ob andere, bisher nicht identifizierte chronische Virusinfektionen als Auslöser dieses komplexen Krankheitsbildes in Frage kommen.

Patienten mit GLILD hatten eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten ohne granulomatöse Veränderungen (mediane Überlebenszeit bei 13,7 Jahren vs. 28,8 Jahre) (10). Das klinische Bild imponiert bei den GLILD-Patienten mit Dyspnoe, Splenomegalie, lymphoproliferative Veränderungen, inklusive einer erhöhten Prävalenz von B-Zell-Lymphomen, extrapulmonaler lymphoider Hyperplasie, Autoimmunerkrankungen und granulomatösen Infiltrationen; Ergebnisse aus Lungenfunktionsuntersuchungen zeigen eine restriktive Ventilationsstörung und radiologisch präsentieren sich abnorme retikuläre Veränderungen bei diesen Patienten (10). Aufgrund des schlechten Ansprechen von GLILD-Patienten auf eine Kortikosteroidtherapie, der erhöhten Mortalität und der hohen Prävalenz von lymphoproliferativen Komplikationen ist eine besondere Wachsamkeit bei der Betreuung dieser Patienten geboten (10).

Wehr et al. (214) konnten eine signifikante Assoziation von granulomatösen Infiltrationen mit Splenomegalie (28 von 33 Patienten), Autoimmunerkrankungen bzw. Lymphadenopathie feststellen. Auch in unserer Patientenkohorte war das Auftreten von granulomatösen Infiltrationen mit anderen klinischen Manifestationen assoziiert, insbesondere die Koinzidenz mit Splenomegalie (7 von 9 Patienten) bzw. lymphofollikulärer Hyperplasie (5 von 9 Patienten) war signifikant. Aufgrund der o.g. Daten sollten diese Patienten unter einer regelmäßigen Überwachung und Verlaufskontrolle stehen, um das Outcome dieser Patienten zu beobachten und ggf. bei Problemen rechtzeitig eingreifen zu können.

V.3.5 Lymphoproliferative Erkrankungen

In unserer Studienkohorte wurde bei 5 Patienten (4,9%) klinisch und radiologisch ein Lymphadenopathiesyndrom festgestellt. 4 dieser 5 Patienten waren in der late-onset und einer in der early-onset Gruppe.

Bei insgesamt 14 Patienten (15,9%) konnte histologisch anhand von Gewebebiopsien aus dem Gastrointestinaltrakt oder aus Lymphknoten eine lymphofollikuläre Hyperplasie nachgewiesen werden. 11 dieser Patienten waren aus der late-onset und 3 aus der early-onset Gruppe.

Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie scheinen eher die erwachsene Population bei CVID zu betreffen, da ihr Auftreten in der late-onset Gruppe erhöht war (jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen erreicht). Bei den sek. CVID-Patienten oder bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen wurden diese Entitäten nicht gefunden, was auch Folge der niedrigen Patientenzahlen dieser beiden Gruppen sein kann.

Nicht-maligne lymphoproliferative Veränderungen, wie Lymphadenopathie und lympho-follikuläre Hyperplasie, sowie die Splenomegalie sind häufige klinische Manifestationen bei CVID und werden bei ungefähr 30% der Patienten beschrieben (182, 192).

Auf histologischer Ebene handelt es sich um typische und atypische reaktive lymphofollikuläre Hyperplasien, die sich hauptsächlich im gastrointestinalen Trakt finden, jedoch auch extranodal in der Lunge, im Nasopharynx oder im Knochenmark (182). Histologische Veränderungen beinhalten das Fehlen oder die schwache Ausbildung von Keimzentren und anderen gewöhnlichen Merkmalen eines normalen reaktiven Lymphknotens (39). Infolge einer Stimulation durch eine Infektion kann sich eine atypische lymphofollikuläre Hyperplasie entwickeln, die zusammen mit dem Fehlen von Keimzentren eine Unterscheidung zum malignen Lymphom schwierig machen kann (79). Daher ist eine genaue histologische Exploration notwendig, um Patienten eine unnötige Chemotherapie zu ersparen (182, 192). Immunhistochemische PCR-Analysen zum Ausschluss einer

bestehenden Malignität, zeigten sich wenig hilfreich, da klonale Populationen auch bei CVID-Patienten ohne Anhalt für ein Lymphom festgestellt wurden. Der isolierte Nachweis von Klonen im Biopsiematerial ist daher unzureichend für den Beweis einer Malignität (Vgl. Gompels et al. (79) Nachweis von klonalen Lymphozytenpopulationen in 16/19 Lymphomen und in 11/15 ohne Lymphome). Lymphofollikuläre Hyperplasien können Jahre unverändert persistieren, sich zurückbilden oder sich ausdehnen, ohne dass sie einer spezifischen Therapie bedürfen (182) und sind selten mit dem Risiko von intestinalen Lymphomen assoziiert (182, 192). Die Ursache der benignen Lymphadenopathie bei CVID ist noch ungeklärt (192).

In unserer Patientenkohorte sind Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie signifikant miteinander aufgetreten ($p = 0{,}006$). Außerdem war die lymphofollikuläre Hyperplasie signifikant mit dem Auftreten einer Splenomegalie assoziiert ($p = 0{,}015$).
Das signifikante Auftreten von lymphofollikulärer Hyperplasie mit chronischem Durchfall bzw. chronischer Gastritis in unserer Patientenkohorte erklärt sich vermutlich zum einen, dass diese Patienten aufgrund ihrer klinischen Symptomatik einer endoskopischen Diagnostik inklusive Biopsieentnahme unterzogen wurden und zum anderen werden lymphofollikuläre Hyperplasien häufig bei CVID-Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit chronischem Durchfall beobachtet (122, 194, 212). Lymphofollikuläre Hyperplasien sind kein spezifisches Symptom von immundefekten Patienten, sondern werden auch in der Normalbervölkerung festgestellt. Jedoch treten lymphofollikuläre Hyperplasien bei CVID-Patientn häufig generalisierter auf und betreffen in der Regel sowohl das proximale Duodenum, als auch das terminale Ileum und das proximale Kolon (105, 113, 212). Bei Quinti et al. zeigten 8% der Patienten noduläre lymphoide Hyperplasien (155); in unserer Studienkohorte war der prozentuale Anteil der betroffenen Patienten mit 16% deutlich höher.

V.3.6 Splenomegalie

Splenomegalie war ein häufiger klinischer und sonographischer Befund bei unseren Patienten (43 von 88 Patienten, 48,9%). Das häufige Auftreten von Splenomegalie ist Teil der Aktivierung des Immunsystems z.B. bei Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren (Vgl. (45)). Dementsprechend war in unserer Kohorte das Vorkommen der Splenomegalie mit Pneumonien, Sinusitiden, Allergien, granulomatösen Erkrankungen und lymphofollikulärer Hyperplasie signifikant assoziiert (s. Kapitel IV.4.11). Patienten mit Splenomegalie hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere IgM-Werte als Patienten ohne Splenomegalie (Vgl. Kapitel IV.8.1).

Im Gegensatz zu Quinti et al. (155) war die Prävalenz von Splenomegalie in unserer Patientenkohorte deutlich größer (Vgl. 48,9% Patienten in unserer Patientenkohorte vs. 17,3% der Patienten bei Quinti et al.). Jedoch konnten Quinti et al. feststellen, dass eine Splenomegalie nicht konstant bestehen blieb, sondern sich in ihrer Größe auch zurückbildete. Eine etwaige Rückbildungstendenz der Splenomegalie wurde in unserer Patientenkohorte nicht eruiert.

V.3.7 Non-Hodgkin-Lymphome

In unserer Patientenkohorte traten 4 Fälle (4,5%) von Non-Hodgkin Lymphomen auf, 2 in der early-onset Gruppe, sowie je einer bei den late-onset und bei den sek. CVID-Patienten. Alle 4 Lymphome waren vom B-Zell-Typ, alle 4 Patienten waren männlich und das mittlere Alter lag bei 26,5 Jahren. Das Outcome unserer Patienten war bis auf einen Patienten, der zum Zeitpunkt der Evaluation noch Chemotherapie erhielt, positiv. Die anderen 3 Patienten waren nach zytostatischer Behandlung in Vollremission. Ein Patient starb an den Folgen einer Pneumonie, nachdem er die Fortsetzung einer Immunglobulinsubstitutionstherapie und eine antibiotische Behandlung verweigert hatte.

Das Risiko einer Ausbildung eines Non-Hodgkin-Lymphoms wird bei CVID-Patienten als deutlich erhöht beschrieben (79, 126). Insbesondere Lymphome mit B-Zell-Ursprung sind vorherrschend (79). Diese Beobachtung steht im Einklang mit unseren Ergebnissen (s.o.).

Im Gegensatz zu anderen Immundefekten, scheinen die Lymphome bei CVID gut differenziert zu sein und bilden Immunglobuline (43). Das Risiko von CVID-Patienten ein Lymphom zu entwickeln war in einer britischen Studie 30-fach (106) und einer US-Studie 259-fach erhöht, insbesondere Frauen in der 6. Lebensdekade hatten ein 438-fach erhöhtes Risiko (48). Bei Mellemkkjaer et al. (126) einer schwedisch-dänischen Studie war das Risiko einer Lymphomentwicklung, insbesondere bei Frauen, auf das 12-fache erhöht.

Gompels et al. (79) beschrieb ein erhöhtes Lymphomrisiko, unabhängig vom Geschlecht und Alter. Das mittlere Alter der Lymphompatienten in dieser Serie war mit 45 Jahren im Gegensatz zu den früheren Studien jünger; Frauen waren im Mittel 45 Jahre und Männer 42 Jahre alt. Die Mortalitätsrate dieser Patienten war mit 63% hoch. Eine Assoziation mit EBV mittels PCR konnte weder bei Patienten mit Lymphomen, noch bei Patienten ohne Lymphomdiagnose hergestellt werden, so dass eine spekulierte Beziehung zwischen EBV und Lymphomentwicklung hier in Frage gestellt wurde.

V.3.8 Andere Neoplasien

Bei 5 von 88 Patienten (5,7%) unserer Studienkohorte wurden extralymphatische Neoplasien festgestellt. Bei diesen Patient zeigte sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der neoplastischen Erkrankung bzw. ihrer Therapie (antikonvulsive Therapie, Chemotherapie)

mit dem Auftreten der Hypogammaglobulinämie, so dass sie aus der Gruppe der primären CVID-Patienten ausgeschlossen wurden (sekundäre CVID-Patienten).
Das Risiko eine maligne Erkrankung zu entwickeln ist bei CVID-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, insbesondere ist CVID mit einer erhöhten Inzidenz von Magenkarzinom vergesellschaftet (48, 126). Bei Mellemkjaer et al. (126) war das Gesamtrisiko von CVID-Patienten ein Karzinom zu entwickeln 1,8-fach erhöht, speziell war das Risiko ein Adenokarzinom des Magens auszubilden 10-fach erhöht. Interessanterweise hatten Familienangehörige von CVID-Patienten in dieser Kohortenstudie kein erhöhtes Karzinomrisiko und die erhöhte Karzinommorbidität bei CVID-Patienten wurde mit dem Immundefekt per se in Verbindung gebracht (126).

V.3.9 Affektionen des gastrointestinalen Traktes (nicht-infektiös bedingt)

In unserer Patientenkohorte litten insgesamt 15 Patienten (17%) an chronischem Durchfall ohne Nachweis eines infektiösen Ursprungs. Patienten aus der late-onset Gruppe waren im Vergleich zu early-onset Patienten signifikant häufiger betroffen (12 Patienten, p = 0,019).
Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Quinti et al. (155). In deren Serie waren 14% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und 22,4% während der Langzeit-beobachtung von chronischem Durchfall betroffen. Auch hier war der Anteil der late-onset Patienten mit chronischem Durchfall signifikant höher. Außerdem zeigte sich bei 8% der Patienten mit chronischem Durchfall eine Assoziation mit lymphofollikulärer Hyperplasie, die sich auch bei 5 von insgesamt 15 Patienten in unserer Studienkohorte zeigte (p = 0,043).
10 Patienten (5 aus der early-onset, 5 aus der late-onset Gruppe) litten an einer schweren Dystrophie bzw. Kachexie, die signifikant mit chronischer Diarrhoe assoziiert war (p = 0,003).
Chronischer Durchfall nicht-infektiösen Ursprungs ist ein häufiges Problem bei CVID (43, 212) und betrifft ungefähr 20% der Patienten (192). Resultierende Komplikationen sind Malabsorption, Gewichtsverlust, Eiweißverlustenteropathie, Notwendigkeit von parenteraler Ernährung, Elektrolytstörungen und Superinfektion des Dünndarms (43, 192, 212). Andere klinische Manifestationen, die mit gastrointestinalen Symptomen assoziiert sind, sind Splenomegalie, lymphofollikuläre Hyperplasie und Autoimmunerkrankungen (9). Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und M. Crohn scheint bei CVID-Patienten erhöht zu sein (43, 182), jedoch fehlen bestimmte diagnostische Kriterien und Aspekte auf histopathologischer und endoskopischer Ebene, die an der Diagnose zweifeln lassen (212). Ein anderer Teil der Patienten leidet an einem Sprue-ähnlichen Syndrom, das jedoch refraktär auf glutenfreie Kost ist (43, 192). Histopathologisch findet man zwar eine Zottenatrophie, jedoch keine Plasmazellen in der Lamina propria, die epitheliale Schicht beinhaltet im Gegensatz zur glutensensitiver Enteropathie Goblet-Zellen

und Krypten sind deformiert oder fehlen ganz, stattdessen zeigen sich apoptotische Zellen (192, 212).

Während chronisch entzündliche Darmerkrankungen in unserer Patientenkohorte nicht auftraten, wurde jedoch bei 2 Patienten (aus der late-onset Gruppe) ein Sprue-ähnliches Syndrom festgestellt, ohne Besserung durch glutenfreie Kost.

Eine autoimmune Genese der gastrointestinalen Symptome wurde aufgrund der Assoziation mit anderen Autoimmunphänomen und Nachweis von T-Zell-Dysfunktionen bei diesen Patienten diskutiert, jedoch fehlt der Nachweis von Autoantiköroper gegen intestinale Epithelzellen, was wiederum aufgrund der Unfähigkeit von CVID-Patienten ausreichend Antikörper bilden zu können, nicht verwunderlich ist (192).

Eine Koinzidenz von Autoimmunerkrankungen und chronischem Durchfall ließ sich bei 4 late-onset-, einem early-onset und einem sek. CVID-Patienten in unserer Studienkohorte feststellen (keine Signifikanz). Ein gemeinsames Auftreten von Splenomegalie und chronischem Durchfall betraf die beiden Patienten aus der early-onset Gruppe, einen Patienten aus der sek. CVID-Gruppe und 4 der 12 late-onset Patienten (kein signifikanter Unterschied). Chronische Diarrhoe war signifikant assoziiert mit chronischer Gastritis (insgesamt 6 Patienten, $p < 0{,}0001$).

V.3.10 Arthritiden/ Arthralgien

Arthritische Beschwerden oder Arthralgien beklagten insgesamt 14 unserer Patienten (ohne signifikante Häufung in einer Gruppe). Bei 9 dieser Patienten wurde eine aseptische Arthrits festgestellt (s. Kapitel V.5.2) und 5 von 88 Patienten (5,7%, 2 early-onset, 3 late-onset Patienten) hatten eine eitrige Arthritis infolge Streptokokken oder Staphylokokken (s. Kapitel IV.5). Bei Hansel et al. (89) wurden bei 12 von 161 CVID-Patienten (7%) Arthritiden festgestellt, wobei 2 dieser 12 Patienten eine septische Arthritis hatten. Der Anteil der septischen (5 Patienten, 5,7%) und der nicht-septischen Arthritiden (9 Patienten, 10,2%) war in unserer Patientenkohorte höher als bei Hansel et al. oder Webster et al. (5 von 70 Patienten mit nicht septischer Arthritis). Webster et al. beobachteten eine ansteigende Inzidenz der Polyarthritiden bei erwachsenen Patienten mit CVID (Vgl. (213)).

Knochen- und Gelenksentzündungen bei CVID-Patienten sind eine diagnostische und therapeutische Herausforderung und können durch atypische infektiöse Erreger wie Mykoplasmen ausgelöst werden (185, 189) oder durch eine chronische rheumatoide Entzündungsreaktion mit Ansprechen auf Kortikosteroide oder Nicht-steroidale Antirheumatika (164, 192). Arthritiden bei CVID sind in der Regel nicht destruktiv, betreffen die großen Gelenke in asymmetrischer Form (häufig mit Tendo-Synovitiden der Hände und Füsse) und bessern sich auf IVIG-Behandlung (182, 192, 213). Bei Neuauftreten einer Arthritis muss zunächste eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden. Zum Nachweis

einer Mykoplasmen-Infektion sind PCR-Untersuchungen indiziert, da der kulturelle Nachweis dieser Erreger in der Regel nicht gelingt (211).
Mykoplasmen wurden in unserer Patientenkohorte nicht festgestellt. Dies kann jedoch durch ausgebliebene spezifische Diagnostik bedingt sein.

V.3.11 CVID-Entwicklung aus einem selektiven IgA- oder isolierten IgM-Mangel

In unserer Studienkohorte wurde bei 2 Patienten (je ein early- und late-onset Patient) die Entwicklung von CVID aus einem selektiven IgA-Mangel dokumentiert. Bei einem Patienten aus der early-onset Gruppe manifestierte sich CVID aus einem initial isolierten IgM-Mangel.
Die Beobachtung, dass sich aus einem selektiven IgA-Mangel im Verlauf ein CVID entwickeln kann (82), hat zu der Hypothese einer gemeinsamen genetischen Verbindung beider Entitäten mit einer starken Assoziation zu bestimmten HLA DQ/DR Haplotypen geführt (88, 111, 204).

V.3.12 Koinzidenzen/ Mehrfachinzidenzen

Koinzidenzen bzw. Mehrfachinzidenzen wurden v.a. in der late-onset Gruppe festgestellt. Insbesondere zeigte sich eine signifikante Koinzidenz von Splenomegalie mit lymphofollikulärer Hyperplasie bzw. granulomatösen Infiltrationen. Mehrfachinzidenzen zeigten sich bei 15 Patienten, wobei 12 in der late-onset Gruppe waren. Das gemeinsame Auftreten von lymphoproliferativen Veränderungen, Splenomegalie und granulomatösen Infitrationen wurde anhand von GLILD-Patienten in Kapitel V.3.4 erörtert. Wehr et al. (214) definierten im EUROclass trial 2008 Subgruppen von CVID anhand Phänotypisierung von B-Zellen unter Einbeziehung der klinischen Phänomene Splenomegalie, granulomatöse Erkrankungen und Lymphadenopathie mit signifikanter Koinzidenz dieser Komplikationen zur frühen Identifikation dieser Patienten mit einem insgesamt schlechteren Outcome. Diese spezifischen B-Zell-Phänotype weisen auf eine Störung der frühen B-Zell-Differenzierung, Marginalzonen-Differenzierung oder Keimzentrumentwicklung hin. Durch diese neue Klassifikation können auch die 3 der 4 bekannten monogenetischen Defekte bei CVID (ICOS, CD19 und BAFF-R) in Subgruppen eingeteilt werden. Lediglich der TACI-Defekt steht nicht in Verbindung mit spezifischen B-Zell-Phänotypen, da TACI erst in der Plasmazelldifferenzierung involviert ist. (Vgl. (214)).

V.4 Infektionen

V.4.1 Bakterielle Infektionen

Akute, chronische oder rezidivierende bakterielle Infektionen zeigten sich in allen 4 Gruppen. Insbesondere Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes mit Sinusitiden,

Otitiden, Bronchitiden und Pneumonien waren häufig. Fast jeder CVID-Patient hatte eine jahrelange Anamnese von wiederkehrenden Infektionen des oberen Respirationstraktes und viele erkrankten an einer oder mehr Episoden einer Pneumonie. Hier zeichnet sich die besondere Anfälligkeit für kapselhaltige Bakterien, wie Pneumokokken, *Staph. aureus* und *H. influenzae* ab. An zweiter Stelle bezüglich der Lokalisation der bakteriellen Infektionen, steht der Gastrointestinaltrakt. Hier waren sowohl Bakterien, als auch Parasiten ursächlich für die Ausbildung einer infektiösen Durchfallerkrankung. (Vgl. (43) und (164)). Dies steht im Einklang mit der bevorzugten Bewältigung dieser Infektionen über eine humorale Immunantwort.

V.4.1.1 Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes

Das häufige Auftreten von hochpathogenen extrazellulären bakteriellen Keimen, wie *Hämophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae*, ist durch die Unfähigkeit von CVID-Patienten bedingt, eine ausreichende Menge an IgG zu produzieren, um diese Keime zu eliminieren (192). In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Patienten, die an Pneumonien, Bronchitiden bzw. Sinusitiden erkrankt waren, bei Diagnosestellung signifikant niedrigere Immunglobulinwerte hatten als Patienten ohne Infektionen der oberen und unteren Luftwege (s. Kapitel IV.8.1). Rezidivierende Infektionen des Respirationtraktes führen zur irreversiblen Lungenschädigungen mit Verlust von funktionellem Lungen-parenchym, Ausbildung von Bronchiektasien und respiratorischer Insuffizienz (192). Patienten aus unserer Kohorte mit Bronchiektasien und chronisch fortgeschrittener Lungenerkrankung hatten bei Diagnosestellung die niedrigsten Immunglobulinwerte (s. Kapitel IV.8.1).

Patienten, die dieses fortgeschrittene Stadium der chronischen Lungenerkrankung erreicht haben, sind für eine noch größere Gruppe von Keimen anfällig, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staph. aureus*, und erleiden, unabhängig von einer adäquaten Immunglobulinsubstitutionstherapie, gehäufte respiratorische Infektionen (192). *Pseudomonas aeruginosa* ist ein typischer Selektionskeim nach häufigen Antibiotikabehandlungen und ist insbesondere im feuchten Milieu wie bei Bronchiektasien nachweisbar (7).

V.4.1.1.1 Sinusitis

In unserer Studienkohorte erkrankten fast 80% (70 von 88) der Patienten an Sinusitis. 40% (36 von 88) der Patienten waren von einer chronischen Sinusitis betroffen. Der Anteil an chronischer Sinusitis war in der late-onset Gruppe mit 19 von 42 Patienten (45,2%) am größten. Der häufigste nachgewiesene Keim war *Hämophilus influenzae.* Es zeigten sich

keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Sinusitiden, Häufigkeit von Sinusitiden und mittlere Erkrankungsdauer zwischen den einzelnen Gruppen.

V.4.1.1.2 Otitis media

Fast 60% (51 von 88) unserer Patienten erkrankten an einer Otitis media.
Die early-onset Gruppe mit 70% betroffenen Patienten (24 von 34) war signifikant am häufigsten von Otitis media betroffen (p = 0,028). Die Anfälligkeit bzgl. Otitiden der early-onset Patienten ist zum Teil auf unterschiedliche anatomische Verhältnisse im Kindesalter (z.B. Schädelform und Vektorlage der Tuba auditiva Eustachii) zu erklären (159).
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Häufigkeit von Otitiden und mittlere Erkrankungsdauer zwischen den einzelnen Gruppen. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren *Hämophilus influenzae* und *Staph. aureus*. Diese Erreger machen allgemein ca. 60% der Otitiskeime aus (30, 159).

V.4.1.1.3 Bronchitis

90% unserer Patienten (80 von 88) erkrankten an Bronchitiden. Mehr als die Hälfte der Patienten (49 Patienten, 56%) waren von einer chronischen Bronchitis betroffen.
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Bronchitiden und mittlere Erkrankungsdauer zwischen den einzelnen Gruppen, jedoch war der Anteil von Patienten mit chronischer Bronchitis in den beiden prim. CVID-Gruppen mit fast 60% signifikant höher als bei den sek. CVID und Agamma.-Patientinnen (p = 0,032). Die häufigsten nachgewiesenen Keime bei Bronchitiden waren *Hämophilus influenzae,* Pneumokokken und Streptokokken.

V.4.1.1.4 Pneumonie

Ungefähr 70% der Patienten (63 von 88) erkrankten an einer Pneumonie. 10% der Patienten (9 von 88) erlitten rezidivierende Pneumonien. Lediglich in den beiden primären CVID-Gruppen gab es Patienten mit rezidivierenden Episoden von Pneumonien. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten und Häufigkeit von Pneumonien, jedoch war die mittlere Erkrankungsdauer in den beiden primären CVID-Gruppen und den Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant länger als bei den sekundären CVID-Patienten (p = 0,026). Die häufigsten nachgewiesenen Keime waren *H. influenzae* und Pneumokokken.

V.4.1.1.5 Pleuritis und Pleuraempyem

Bei 4 late-onset Patienten wurde eine Pleuritis und bei einer early-onset Patientin ein Pleuraempyem, auf dem Boden einer Hämophilus-Infektion festgestellt. Die Patientin mit

dem Pleuraempyem war intensivpflichtig und musste beatmet werden, das Empyem wurde operativ sarniert.

V.4.1.1.6 Erreger des Respirationstraktes

Das Erregerspektrum der Infektionen im Respirationstrakt unserer Patientenkohorte spiegelt die außerordentliche Rolle von *Hämophilus influenzae* wieder. Es verdeutlicht die Wichtigkeit der Präsenz von IgG, das durch adäquate IVIG-Gaben bei den CVID-Patienten substituiert werden muss. Dieser pathogene Keim war in unserer Studienkohorte für einen großen Teil der Infektionen im gesamten Respirationstrakt verantwortlich. *Hämophilus influenzae* Serotyp b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* oder *Neisseria meningitidis* sind mit Polysacchariden bekapselt. Diese sind Gegenstand der T-unabhängigen B-Zell-Immunität und daher streng Antikörpersensitiv. Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide (v.a. IgG1-Subklasse) binden sich an die Polysaccharidkapsel und aktivieren somit die klassische Komplementkaskade (134, 218). Kleinkinder unter 2 Jahren sind nicht in der Lage diese protektiven Antikörper gegen Polysaccharid-Antigene zu bilden und sind daher besonders empfänglich für eine invasive Infektion durch diese Pathogene. Neugeborene sind durch den passiven Transfer von mütterlichen Antikörpern geschützt (60). Durch die Einführung von konjugierten Hib-Impfungen im Kindesalter kam es zu einem dramatischen Rückgang von invasiven *Hämophilus influenzae* Serotyp b-Infektionen (2).

Im Hinblick auf die Wahl eines Antibiotikums bei Infektionen von CVID-Patienten, ist *H. influenzae* in die Kalkulation miteinzubeziehen und rechtzeitig, ggf. prophylaktisch eine antimikrobielle Therapie einzuleiten, bevor schwer zu behandelbare Endpunkte wie Bronchiektasien und respiratorische Insuffizienz eintreten. Problemkeime, wie *Pseudomonas aeruginosa* waren in unserer Patientenkohorte ebenfalls vertreten und implizieren mit ihrem Nachweis einen Aufstieg der Patienten in eine andere Stufe der Infektionen mit entsprechender Notwendigkeit eine antibiotische Therapie breiter auszuweiten.

V.4.1.2 Infektionen des Gastrointestinaltraktes

Ungefähr die Hälfte der Patienten (46 von 88) erlitten eine infektiös bedingte Gastroenteritis, 13 Patienten (14,8%, davon 9 late-onset Patienten) waren von chronischer Gastroenteritis betroffen. Der Anteil der infektiösen Gastroenteritiden war in der late-onset Gruppe am größten (26 Patienten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,191$)). Bzgl. Häufigkeit von infektiösen Gastroenteritiden ($p = 0,458$) und mittlere Erkrankungsdauer ($p = 0,464$) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die häufigsten ursächlichen bakteriellen Erreger waren hier Salmonellen (bei 14 Patienten) und *Campylobacter jejuni* (bei 6 Patienten). An anderen infektiösen Pathogenen, die eine

Gastroenteritis verursachten, konnte *Giardia lamblia* festgestellt werden und war bei insgesamt 8 Patienten nachzuweisen (3 early-onset vs. 5 late-onset).
Typische bakterielle Pathogene, die eine Enteritis bei CVID-Patienten verursachen sind Salmonellen, Shigellen, Yersinien und *Campylobacter jejuni* (182, 192). Eine andere häufige Ursache für Enteritis ist eine Parasiteninfektion mit *Giardia lamblia*. Im Gegensatz zu Immunkompetenten, bei denen eine Lambliasis infolge Kontamination mit einer hohen Konzentration stattfindet, sowie eine selbstlimitierende und einfach zu behandelnde Infektion darstellt, ist das Auftreten einer *Giardia-lamblia*-Infektion bei CVID-Patienten schon bei geringer Kontamination möglich und mit einer schweren oder prolongierten Durchfallepisode einhergehend. Eine Therapie gelingt in der Regel mit Metronidazol und/ oder Quinacrine (192). Der Einsatz der Immunglobulinsubstitutionstherapie hat die Anfälligkeit, insbesondere für eine Giardia-Infektion deutlich gesenkt (88, 192).

V.4.1.3 Andere schwere Infektionen

V.4.1.3.1 Meningitis

In unserer Patientenkohorte erkrankten 12 von 88 Patienten (13,6%) an einer Meningitis. Insbesondere waren early-onset Patienten mit 8 Fällen signifikant am häufigsten betroffen (p = 0,036, Vgl. 2 late-onset Patienten und je ein Patient aus der sek. CVID und Agammaglobulinämie-Gruppe). Der häufigste nachgewiesene Keim war Pneumokokken bei 4 Patienten.
Die Inzidenz der bakteriellen Meningitiden wird in der Literatur für die Normalbevölkerung bei 2-6 Erkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr innerhalb Europas angegeben (1).

V.4.1.3.2 Sepsis

14 unserer 88 Patienten (15,9%) erkrankten an einer Sepsis. Der Anteil der Patienten mit Sepsis war insbesondere in der early-onset Gruppe mit 7 betroffenen Patienten am größten (Vgl. 3 late-onset und je 2 sek. CVID und Agammaglobulinämie-Patienten), jedoch konnte kein signifikanter Unterschied erreicht werden (p = 0,064). Ursächlich für die Sepsis waren zum einen bakterielle Keime des Respirationstraktes (*H. influenzae, Staph. aureus*, Pneumokokken), des gastrointestinalen Traktes (Enterobacter, Serratia, Salmonellen, *E. coli*) und zum anderen Pilze (Sachromyces, Candida, Aspergillus).
In unserer Patientenkohorte war die Hauptodesursache (bei 7 von insgesamt 13 verstorbenen Patienten) eine schwere Infektion (Sepsis, Pneumonie). Der hohe Anteil von durchgemachten Infektionen unserer Patienten, die schwerwiegenden konsekutiven Komplikationen und die hohe Mortalität dieser Patienten, verdeutlichen die immense Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung des Immundefektes. Im Hinblick auf die hohe Infektionsanfälligkeit von CVID-Patienten beinhaltet dies v.a. ein unverzügliches,

mehrstrategisches Behandlungsregime, inklusive promptem Einsatz einer kalkulierten Antibiosetherapie bei Infektionen, sowie prophylaktischer, adäquater Immunglobulin-substitutionsgaben und supportiven Maßnahmen (88, 192). Da unsere early-onset Patienten z.T. signifikant häufiger an v.a. schweren und vital lebensbedrohlichen Infektionen wie Meningitis und Sepsis erkrankt sind, unterstreicht die besondere Wachsamkeit, die es bei der Betreuung dieser jungen Patienten bedarf.

V.4.1.4 Sonstige Infektionen

V.4.1.4.1 Pilzinfektionen

Pilzinfektionen traten bei 50% unserer Patienten (45 von 88) auf. Hauptsächlich handelte es sich um einen Soorbefall infolge *Candida albicans* (21 Patienten) und bei weiblichen Patienten (insgesamt 15) um eine Vaginalmykose. Pilzinfektionen traten vermehrt in der älteren Patientenkohorte, v.a. late-onset (23 Patienten) und sek. CVID-Gruppe (5 Patienten) auf, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,602$).

Unklar bleibt, ob der Pilzbefall in direkter Assoziation mit dem Immundefekt steht oder ob es eine Folgekomplikation nach Einnahme von rez. Antibiotikabehandlungen darstellt. Unsere Patientenkohorte zeigt jedoch eine hohe Anfälligkeit bzgl. Pilzinfektionen, daher muss diese Frage bei zukünftigen Studien mit einer größeren Fallzahl erneut evaluiert werden.

V.4.1.4.2 Hautinfektionen

Hautinfektionen traten in unserer Patientenkohorte bei ungefähr einem Drittel der Patienten (37,5%, 33 von 88) auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Auftreten von Hautinfektionen zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,664$). Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Abszesse und Follikulitiden, sowie einen Fall von einem Erysipel und einen Fall mit einer Phlegmone. Nachgewiesene Keime waren Streptokokken, *Staph. aureus* und *E. coli*. Der Nachweis von *Staph. aureus* auf Haut und Nase prädisponiert für die Entwicklung von Hautinfektionen (200).

Risikofaktoren für die Entwicklung von Hautinfektionen, insbesondere Abszesse sind subcutane und intramuskuläre, seltener intravenöse Injektionen (15, 137). Unsere Patienten sind aufgrund des Antikörpermangels auf eine regelmäßige (externe) Substitutionstherapie angewiesen und tragen demnach ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hautinfektionen.

V.4.1.4.3 Konjunktivitis

Bakterielle Konjunktivitiden, hauptsächlich infolge von *Hämophilus influenzae*, treten bei CVID-Patienten ebenfalls gehäuft auf (43).

In unserer Studienkohorte litten ungefähr ein Fünftel der Patienten (20 von 88), insbesondere aus der early- und late-onset Gruppe an bakteriellen Konjunktivitiden (keine Signifikanz). Die nachgewiesenen Keime waren *Staph. aureus*, Pneumokokken, *H. influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

V.4.1.4.4 Infektionen des Urogenitaltraktes

Infektionen des Urogenitaltraktes traten in unserer Studienkohorte nicht gehäuft auf und waren hauptsächlich innerhalb der late-onset Gruppe (6 von 8 Pyelonephritiden, 10 von 16 Zystitiden und 4 von 7 Infektionen des Genitaltraktes) vertreten.

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Erwachsenen- und Kindesalter (121, 175). Es wird angenommen, dass mindestens 50 - 80% aller Frauen während ihres Lebens an einem Harnwegsinfekt erkranken. Bei den altersabhängigen, prädisponierenden Faktoren handelt es sich z.B. um sexuelle Aktivität, Vorhandensein eines Diaphragmas oder anatomischen Veränderungen mit konsekutiver Restharnbildung bzw. Inkontinenz (z.B. während einer Schwangerschaft oder im Alter mit Descensus der Gebärmutter) (121).

7% aller Mädchen und 2% aller Jungen erkranken bis zum 6. Lebensjahr an einer Harnwegsinfektion, häufig handelt es sich um eine Pyelonephritis infolge eines vesiko-urethralen Reflux oder es finden sich anatomische Anomalien wie urogenitale Fehlbildungen, Obstruktionen des unteren Harntraktes, (nicht-neurogene) Blasenentleerungsstörungen, die für die Entwicklung eines Harnwegsinfektes prädisponieren (12, 175).

Altersabhängige funktionelle oder anatomische Veränderungen bedingen v.a. das Auftreten und die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen und sind daher kaum vom Immunsystem abhängig.

V.4.2 Opportunistische Infektionen

In unserer Patientenkohorte gab es 4 Fälle mit opportunistischen Infektionen (je 2 in der early-onset und late-onset Gruppe, s. Kapitel IV.5.2).

Opportunistische Infektionen wurden bei CVID-Patienten ebenfalls beschrieben (43, 182, 192). Bei einigen Patienten konnte ein schwerer T-Zell-Defekt mit niedriger CD4-Lymphozytenzahl und/ oder schwacher T-Zellproliferation festgestellt werden (43). Bei CVID-Patienten mit oppotunistischen Infektionen ist eher ein Defekt in der T-zellulären B-Zell-Kontrolle zu vermuten, da reine B-Zell-Defekte normalerweise nicht zu opportunistischen Infektionen führen (40, 43, 182, 192).

V.4.3 Virale Infektionen

Virale Infektionen werden in der Regel, bis auf wenige Ausnahmen von CVID-Patienten gut toleriert (43, 182).

V.4.3.1 Infektiöse Mononukleose

In unserer Studienkohorte erkrankten 4 Patienten (4,5%) an infektiöser Mononukleose (je ein Patient in der early-onset und sek. CVID-Gruppe und 2 late-onset Patienten). Die late-onset Patienten hatten eine begleitende Hepatosplenomegalie. Die Inzidenz von EBV-Infektionen ist vermutlich in Wirklichkeit höher. Ein EBV-Screening mittels PCR bei Diagnosestellung wurde bei unseren Patienten nicht regelhaft veranlasst. Antikörperbestimmungen, die in einigen Fällen durchgeführt worden sind, sind jedoch in Anbetracht der Tatsache, dass CVID ein Immunglobulinmangelsyndrom ist, insbesondere unter Immunglobulinsubstitution nicht aussagekräftig und daher unsinnig (Vgl. (211)). Es wird vermutet, dass eher kein kausaler Zusammenhang zwischen EBV-Infektion und der Ausbildung eines CVID besteht (Vgl. (79, 192)).

V.4.3.2 Enterovirale Infektionen

Enterovirale Infektionen sind in unserer Patientenkohorte nicht vermehrt aufgetreten (8 von 88 Patienten, 9,1%).

Enterovirale Infektionen treten in allen Altersgruppen auf, jedoch sind Kleinkinder im Vergleich zu älteren Kindern oder Erwachsenen anfälliger bzgl. enteroviralen Infektionen (75, 123, 216). Eine Häufung von enteroviralen Infektionen wird v.a. in den Sommer- und Herbstmonaten beobachtet (131).

V.4.3.3 Hepatitis C

Das erhöhte Auftreten von Virushepatitiden bei CVID-Patienten ist Folge von viruskontaminierten Gammaglobulinpräparaten (43, 192). Aufgrund der verbesserten Methoden zur Virusdetektion ist die Inzidenz von Hepatitis C bei CVID-Patienten deutlich rückläufig (192). Die Prognose bei CVID-Patienten mit Hepatitis C ist schlecht (17). Von Hepatitis C durch Kontamination von Immunglobulinpräparaten waren insgesamt 5 Patienten (5,7%) unserer Studienkohorte betroffen. Verlauf und Outcome dieser Patienten müssen einer regelmäßigen Überwachung unterliegen.

V.4.3.4 Poliomyelitis

CVID-Patienten können nicht in der Lage sein, abgeschwächte Polioviren im Rahmen einer Lebendimpfung nach Sabin zu eliminieren und sollten daher ausschließlich mit dem Totimpfstoff geimpft werden (182). In unserer Studienkohorte erkrankten 2 Patienten aus der

early-onset Gruppe an Poliomyelitis mit Ausbildung von Paresen und Impfvirus-ausscheidung.
Seit 1962 konnte durch den Einsatz des oral zu gebenden Lebendimpfstoffes nach Sabin die Poliomyelitis in der Bundesrepublik Deutschland erfolgreich zurückgedrängt werden. Nur 1% der Polioinfizierten erkranken an typischen Lähmungserscheinungen. Zum größten Teil erfolgt die Polioinfektion inapparent oder mit uncharakteristischen Symptomen. Seit 1992 wurden in Deutschland keine Poliowildviren mehr nachgewiesen. Vereinzelte Polioerkrankungen wurden als eingeschleppt oder als durch einen Impfvirus verursacht (VAPP = Vaccine assoziierte paralytische Poliomyelitis) registriert. Bei dem Lebendimpfstoff nach Sabin kam es bis zu dreimal pro Jahr durch Rückmutation der Impfviren zu einer Erkrankung bei dem Impfling oder bei einer ungeimpften Person in unmittelbarer Nähe des Impflings. Daher empfiehlt seit 1998 die Ständige Impfkommission (STIKO) den Polio-Lebendimpfstoff nicht mehr, sondern ausschließlich den Totimpfstoff nach Salk, bei dem keine Impfpoliofälle auftreten können. Hierbei sind jedoch Boosterimpfungen notwendig, da der Totimpfstoff lediglich für ca. zehn Jahre sicher wirksam ist (217). Seit 2002 ist Europa als poliofrei zertifiziert, jedoch besteht weiterhin die Gefahr der Wiedereinschleppung von Poliowildviren (54).

V.4.3.5 Varizelleninfektionen und Herpes Zoster

Primäre Varizelleninfektionen können bei CVID-Patienten schwer und prolongiert verlaufen (182).
Eine schwere Varizelleninfektion konnte bei insgesamt 7 Patienten (8,0%) aus unserer Studienkohorte eruiert werden (3 late-onset und je 2 early-onset und sek. CVID-Patienten). Bei diesen Patienten ist eher eine zelluläre Defizienz zu vermuten (Vgl. (43, 182, 192).
Varizellenerkrankungen sind in Deutschland häufig und treten mit einer Inzidenz von ca. 750.000 Krankheitsfällen pro Jahr auf. Es handelt sich um eine hoch kontaginöse Viruserkrankung mit hoher Komplikations- und Letalitätsrate; die Durchseuchung wird bis zum 11. Lebensjahr bei 90% geschätzt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, anschließend persistieren die Viren lebenslang in Spinalganglien und können bei abgeschwächter zellulärer Immunität eine Zostererkrankung hervorrufen. Es besteht sowohl eine aktive Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen, als auch eine passive Immunisierung mit VZIG (107). Nur letzteres kommt für CVID-Patienten im Expositionsfall in Frage falls keine regelmäßige Immunglobulinsubstitution besteht.

Herpes zoster tritt bei ungefähr 20% der CVID-Patienten auf (182).
In unserer Patientenkohorte waren 15 von 88 Patienten (17%) von Herpes zoster betroffen. Es bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. Auftreten von Herpes zoster zwischen den

einzelnen Gruppen. Die mittlere Erkrankungszeit betrug 2,9 Wochen und war in der late-onset Gruppe war mit 3,8 Wochen signifikant am längsten (p = 0,034).
Das Auftreten von Herpes zoster wird in der Normalbevölkerung für alle Altersgruppen berichtet - die geschätzte kummulative Lebenszeit-Inzidenz beträgt 10 - 20% für die Normalbevölkerung (190). Die höchste Inzidenzrate wird jedoch bei älteren Menschen (> 50 Jahre) beobachtet und ist vermutlich auf eine altersbedingte Erniedrigung der VZV-spezifischen zellulären Immunität zurück zu führen, wohingegen die virusspezifische humorale Immunität konstant erhalten bleibt (8, 23, 174). Die Gesamtinzidenz für Herpes zoster wird bei 215 pro 100.000 Menschen pro Jahr geschätzt, dabei treten weniger als 5% der Fälle (46 pro 100.000 Menschen pro Jahr) bei Patienten unter 14 Jahren auf (55).

V.4.3.6 Andere Virusinfektionen

Von schweren Infektionen durch Herpes simplex, Cytomegalieviren oder Masern wurden bei einigen CVID-Patienten ebenfalls berichtet (182).
In unserer Patientenkohorte hatten insgesamt 40 Patienten (45,5%) Herpes labialis. Besonders betroffen war die late-onset Gruppe mit 21 Patienten, der Unterschied war jedoch zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant (p = 0,499). Eine early-onset Patientin erkrankte im Alter von 12 Jahren an einer schweren Herpes Simplex Infektion im Analbereich.
Trotz der hohen Durchseuchungsrate von Herpes Simplex in der Normalbevölkerung, ist der Anteil unserer Patienten mit klinisch manifester Herpesinfektion erheblich erhöht. Weltweit sind mehr als 90% der Menschen in der vierten Lebensdekade seropositiv für Herpes simplex Typ 1 (38). In Deutschland wurde eine HSV-1-Seroprävalenz von 70 - 80% und eine HSV-2-Seroprävalenz für 7 - 22% festgestellt (28). Die primäre Infektion mit HSV-1 verläuft jedoch meist asymptomatisch, in 9% der Fälle uncharakteristisch und oligosymptomatisch. Nur ca. 1% der HSV-1-Infizierten erkranken klinisch manifest an Krankheitsbildern wie Herpes labialis, Herpes cornae und andere (56, 83). Es wird geschätzt, dass ca. 20 - 40% der Bevölkerung in Deutschland an Herpes labialis leiden (83).

An einer schweren Maserninfektion erkrankten 2 Patienten aus unserer Studienkohorte, je aus der early- und late-onset Gruppe. Masern sind eine hochkontaginöse, systemische Virusinfektion, die aufgrund der Komplikationen wie Pneumonie, Diarrhoe, Otitis media und v.a. Masernencephalitis infolge der immunsuppressiven und neurotropen Wirkung des Maservirus gefürchtet sind. Die jährliche Inzidenz von Maserninfektionen in Deutschland wird auf 1 - 56/ 100.000 Einwohnern (regionale Unterschiede) geschätzt. In einer Studie von 1999 bis 2001 wurde 1720 Fälle von Maserninfektionen gemeldet, hierunter waren 84% der Personen nicht geimpft (198). Seit 1980 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die

Kombinationsimpfung Masern-Mumps-Röteln (MMR) (157). Da der MMR-Impfstoff eine Lebendimpfung mit vermehrungsfähigen abgeschwächten Viren ist, sollten CVID-Patienten falls keine adäquate Immunglobulinsubstitutionstherapie besteht bei Exposition mit Masern passiv immunisiert werden, die Schutzdauer der passiven Impfung beträgt jedoch nicht mehr als drei Monate (Vgl. (138)).

Ein early-onset-Patient aus unserer Studienkohorte erkrankte im Alter von 7 Jahren an einer schweren Mumpsinfektion mit Ausbildung einer Meningitis. 90% aller Mumpsinfektionen treten vor dem 15. Lebensjahr auf. Jährlich erkranken in Deutschland 50.000 bis 100.000 Personen an Mumpsinfektionen. Manifeste Krankheitsbilder infolge Mumpsinfektionen sind Parotitis, Pancreatitis, Orchitis und in ca. 10% der Fälle eine meistens gutartig verlaufende Meningitis (138). Die passive Immunisierung hat keine sicher krankheitsverhütende Wirkung. Spezielle Mumpsimmunglobuline stehen nicht zur Verfügung, lediglich die Gabe von Standardimmunglobulinpräparaten ist bei entsprechender Exposition möglich (Vgl. (138)).

Ein Patient aus der sek. CVID-Gruppe bei dem ein Thymom diagnostiziert wurde und eine jahrelange Anamnese mit chronischen Durchfällen aufwies, war an einer CMV-Kolitis erkrankt. Es wird geschätzt, dass im Alter von 30 Jahren ca. 40 - 100% der Bevölkerung sich mit CMV infiziert haben. Die Erstinfektion verläuft in der Regel asymptomatisch, jedoch persistiert das Virus lebenslang in Vorläuferzellen von Monozyten bzw. Makrophagen im Knochenmark und kann bei systemischer Entzündung und Stress reaktiviert werden (152, 181). CMV führt als opportunistischer Krankheitserreger v.a. bei immunsupprimierten Patienten zu klinisch bedeutsamen Krankheitserscheinungen wie Retinitis, Pneumonie, Hepatitis und gastrointestinale Infektionen (71, 80, 152).

Aktuelle Ergebnisse von Goldacker et. al (77) konnten aufzeigen, dass ein Teil der CVID-Patienten zur Impfantikörperbildung gegen Polypeptidantigene (Tetanus- und Diphterie-Toxoid, Hepatitis A und B) in 23% und gegen Polysaccharidantigene (konjugiertes Hib-Polysaccharid-Vaccin) in 18% der Fälle fähig sind. Eine aktive Immunisierung zusätzlich zur Immunglobulinsubstitutionstherapie wurde daher für diese Patienten empfohlen, v.a. wenn ein passiver Schutz gegenüber diesen Vaccinen nicht ausreichend gewährleistet ist. Es wurde betont, dass ein residualer Nachweis von Impfantikörpern kein Ausschlusskriterium für CVID darstellt (77).

V.5 Autoimmunerkrankungen

V.5.1 Autoimmunhämatologische Erkrankungen

In unserer Patientenkohorte gab es insgesamt 4 Fälle von Autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) und 6 Fälle von Immunthrombozytopenie (ITP), hiervon hatten 3 Patienten eine kombinierte AIHA und ITP (Evans Syndrom, 2 early-onset und ein late-onset Patient). Bei 5 Patienten erfolgte die erste Episode von einer der beiden autoimmunhämatologischen Erkrankungen vor der Diagnosestellung CVID, insbesondere die 3 Patienten mit Evans-Syndrom waren initial hämatologisch klinisch auffällig, bevor sich der Antikörpermangel manifestierte. Bei einem late-onset Patienten erfolgte die erste Episode einer ITP nach der Diagnose des Immundefektes und bei einem sek. CVID-Patienten wurde die AIHA gleichzeitig zu einer bestehenden Hypogammaglobulinämie festgestellt.

3 Patienten, je einer aus der early-onset, late-onset und sek. CVID Gruppe wurden splenektomiert. Die beiden Patienten aus den CVID-Gruppen wurden vor Diagnosestellung CVID splenektomiert, der sek. CVID-Patient wurde zum Zeitpunkt der Feststellung der AIHA und Hypogammaglobulinämie splenektomiert.

2 von 3 Patienten mit einem Evans Syndrom sind verstorben (beide aus der early-onset Gruppe). Ein Patient, der splenektomiert wurde, starb an den Folgen einer Sepsis. Der andere Patient starb an einer intrakraniellen Blutung.

Der sek. CVID-Patient mit AIHA und Splenektomie hat gleichzeitig eine sarkoidose-ähnliche Erkrankung. Die Zuordnung zum sekundären CVID erfolgte bei diesem Patienten aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen einer antikonvulsiven Therapie infolge eines Glioms und der Feststellung der Hypogammaglobulinämie.

Die häufigsten Autoimmunerkrankungen bei CVID-Patienten sind die Immunthrombozytopenie (ITP) und die Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die Kombination aus beiden Konditionen wird Evans Syndrom genannt (41, 207). Häufig wird vor der Diagnose des Immundefektes die autoimmunhämatologische Erkrankung festgestellt, daher muss im Rahmen einer Abklärung dieser beiden Autoimmunphänome CVID als Differentaldiagnose in Betracht gezogen werden (207, 211). Die klinischen Symptome bei ITP sind v.a. Petechien und Hämatome, schwere Komplikationen wie periphere oder intrakranielle Blutungen treten in der Regel nicht auf. Bei der AIHA kann es zu einem drastischen Hämoglobinabfall kommen, der eine Bluttransfusion notwendig machen kann. Die ITP und AIHA bei CVID können rezidivierend auftreten (207). Behandlungsstrategien dieser autoimmunhämatologischen Erkrankungen beinhalten eine Hochdosisimmunglobulin-substitutionstherapie (1g/kg KG), Kortikosteroide, Anti D, Rituximab und als ultima ratio eine Splenektomie (207, 211). Aufgrund der gehäuften septischen Komplikationen mit Todesfällen ist die Splenektomie sehr umstritten. Eine Impfung gegen *Hämophilus influenzae* und

Pneumokokken sollte im Rahmen von Studien ggf. mit einer Begleitherapie zur Förderung des Impfeffektes (z.B. IL 12, (44)) durchgeführt werden (211), Vgl. (77).

V.5.2 Aseptische Arthritis

Eine weitere Autoimmunmanifestation bei CVID ist das Auftreten von aseptischen Arthritiden mit häufig asymmetrischem Befall der großen Gelenke (192). Eine Mono-, Oligo- oder Polyarthritis mit insgesamt benignem, nicht-erosivem Verlauf und häufig begleitender Tendosynovitis wurde bei diesem Erkrankungsbild beschrieben (65). Rheumafaktoren, bei denen es sich um IgM-Antikörper handelt, die gegen IgG-Antikörper ausgerichtet sind, werden nicht nachgewiesen. Die Prävalenz wird zwischen 7 und 30% angegeben (89, 118). Therapeutisch bessern sich die Beschwerden häufig durch Immunglobulinsubstitutionsgaben und NSAR (213). Von einer aseptischen Arthritis waren in unserer Patientenkohorte 4 Patienten (4,5%) betroffen, 2 late-onset Patienten und je ein Patient aus der early-onset und der sek. CVID-Gruppe. Das Auftreten von septischen Arthritiden wurde in Kapitel V.3.10 behandelt.

V.5.3 Perniziöse Anämie

Bei 3 Patienten (3,4%) wurde eine perniziöse Anämie diagnostiziert (2 late-onset und ein sek. CVID-Patient). Eine Assoziation von perniziöser Anämie mit einem Thymom (Good Syndrom) wurde beschrieben (211). Letzteres trifft im Fall des sek. CVID-Patienten aus unserer Studienkohorte zu. Auffällig ist das junge Alter der Patienten mit einer Perniziosa (219). Die 2 betroffenen Patienten aus der late-onset Gruppe waren Anfang 30 bei Feststellung dieser Autoimmunerkrankung. Die Perniziosa ist vermutlich durch eine T-Zell-vermittelte Zerstörung der intrinsic Faktor produzierenden gastralen Zellen oder durch chronische Durchfälle bedingt (192). Therapeutisch kann eine Vitamin B12 Substitution versucht werden (219).

V.5.4 Weitere Autoimmunerkrankungen

Weitere Autoimmunerkrankungen, die bei CVID auftreten (182, 192) und bei unseren Patienten aus der early- und late-onset Gruppe festgestellt werden konnten, waren je 2 Fälle mit Vitiligo, insulinpflichtigem Typ 1 Diabetes, Hautvasculitis und Psoriasis, sowie ein late-onset Patient mit Polyneuropathie und eine Patientin mit Autoimmunthyreoiditis.

Bei einem early-onset Patienten (1,1%) wurde 1980 eine Zöliakie diagnostiziert und mit glutenfreier Kost behandelt. Ob es sich hierbei um eine echte Zöliakie handelt oder um ein sprue-ähnliches Syndrom konnte retrospektiv nicht eruiert werden.

V.6 Körperlicher Untersuchungsbefund und chirurgische Eingriffe

V.6.1 Chirurgische Eingriffe

Bei 71 Patienten (80,7%) wurden chirurgische Eingriffe durchgeführt.

Operationen, die im Zusammenhang mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen stehen, sind adenoide Vegetationen (bei 18 Patienten) und Tonsillen (bei 23 Patienten). Adenoide Vegetationen mussten signifikant häufiger in der early-onset Gruppe (13 Patienten) operiert werden (p = 0,006). Adenotomien waren in unserer Studienkohorte signifikant mit dem Auftreten von Otitiden (p = 0,011) und Bronchiektasien (p = 0,018) assoziiert.

Operationen, die eine Korrektur oder Verbesserung infolge chronischer Gewebezerstörung durch rekurrente oder chronische Infektionen darstellen, sind die Tympanoplastik (z.B. Einsatz von Paukenröhrchen, bei 8 Patienten), Operationen an den Nasennebenhöhlen (z.B. Kieferhöhlenfensterung, bei 14 Patienten) oder an der Lunge (z.B. Lappenresektion bei Bronchiektasien, bei 6 Patienten).

Tympanoplastiken mussten signifikant häufig bei early-onset Patienten (6 Patienten) durchgeführt werden (p = 0,002). Tympanoplastiken waren signifikant mit dem Auftreten von Otitiden (p = 0,029) bzw. chronischer Otitis (p = 0,001) assoziiert. Nasennebenhöhlen-Operationen waren signifikant mit dem Auftreten von chronischer Bronchitis (p = 0,049) und Bronchiektasien (p = 0,030) assoziiert.

5 von 43 Patienten mit Splenomegalie wurden splenektomiert, hiervon sind 3 Patienten an septischen Komplikationen verstorben und ein sek. CVID-Patient an einer schweren Pneumokokkensepsis erkrankt.

50% der Patienten (44 Patienten) hatten klinisch eine Lymphknotenvergrößerung.

Bei 11 Patienten erfolgte zur diagnostischen Abklärung eine operative LK-Entfernung. Operative Lymphknotenentfernungen waren signifikant mit dem Auftreten von Pneumonien (p = 0,023) assoziiert.

57 Patienten (64,8%) hatten noch zusätzlich andere Operationen, wie Herniotomien, Appendektomien usw., die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Immundefekt stehen. Patienten aus der late-onset Gruppe (33 Patienten) und sek. CVID-Patienten (5 Patienten) mussten sich signifikant häufiger sonstigen chirurgischen Eingriffen unterziehen (p = 0,029).

Der Anteil der Patienten, die operiert werden mussten, waren in allen 4 Gruppen außerordentlich hoch. Gewisser Maßen sind die chirurgischen Eingriffe ein Spiegel der Komplikationen, die bei CVID-Patienten auftreten können. Möglicherweise könnten manche Eingriffe bei rechtzeitiger Diagnose der Grunderkrankung vermieden werden. Insbesondere (chronische) Otitiden, chronische Bronchitiden, Pneumonien und die Ausbildung von Bronchiektasien waren signifikant mit oben genannten chirurgischen Eingriffen vergesellschaftet. Dies impliziert, dass die Beherrschung von Infektionen durch eine

adäquate Therapie mit Verhinderung von chronischen Verläufen eine Reduktion mancher chirurgischer Eingriffe nach sich ziehen könnte.

V.6.2 Kleinwuchs und Dysmorphiestigmata

12 Patienten (13,6%) waren kleinwüchsig, unterhalb der 3. Perzentile, jedoch war dies hauptsächlich familiär bedingt oder Folge von chronischen (z.B. Lungen-) Erkrankungen.
Bei 6 Patienten (6,8%) wurden Dysmorphiestigmata diagnostiziert, von diesen hatten 2 Patienten (je ein Patient aus der early-onset und aus der Agammaglobulinämie-Gruppe) eine Mikrozephalie, unterhalb der 3. Perzentile. Dysmorphiestigmata traten signifikant häufiger in der early-onset Gruppe (4 Patienten) auf (p = 0,030). Eine Zuordnung zu einem bekannten Syndrom wurde hierbei Dubowitz-, Mauriac-, McKusic-, Klippel-Feil- und V.a. William Beuren Syndrom geäußert. Dysmorphiestigmata stehen bis auf das Dubowitz-Syndrom in keinem Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden Immundefekt.
Kleinwuchs ist, sofern sie nicht familiär bedingt war, Folge von chronischen Erkrankungen oder einer Malnutrition auf dem Boden des zugrundeliegenden Immundefektes (Vgl. (150)).

V.7 Laborparameter

V.7.1 Immunglobulinwerte

Die Diagnose CVID erfolgte anhand der Standard-ESID Kriterien. Diese beinhalten eine Reduktion des Serum IgG, IgA und/ oder IgM von zwei oder mehr Standardabweichungen des altersabhängigen Referenzbereiches (34, 43).
In unserer Studienkohorte hatten alle CVID-Patienten reduzierte Werte von mindestens zwei Ig-Isotypen. Kein Patient hatte höhere Werte als 550mg/dl. CVID-Patienten mit einem IgG-Level größer als 400mg/dl, wurden einem Impf-Antikörperbildungstest mit Messung der Antikörpertiterwerte für Tetanus, Diphterie, *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken-Antigen nach erfolgter Impfung unterzogen und eine defekte Antikörperbildung wurde bei diesen Patienten dokumentiert (Vgl. (34, 43)).
Agammaglobulinämie-Patientinnen hatten im Mittel die niedrigsten Immunglobulinwerte für alle Isotypen. An zweiter Stelle lagen bezüglich IgA und IgM die early-onset Patienten. Im Bereich von IgG hatten late-onset Patienten und Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant die niedrigsten Werte (p= 0,011). Sek. CVID-Patienten hatten in der Regel die höchsten Immunglobulinwerte. Differenziert zwischen den beiden Geschlechtern hatten weibliche Patienten im Mittel niedrigere Immunglobulinwerte in allen Gruppen (bis auf IgA in der sek. CVID-Gruppe) als männliche Patienten, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Cunningham-Rundles et al. (43), in der weibliche Patienten signifikant höhere Serumwerte für IgA und IgM aufwiesen.

IgE und IgD sind bei CVID-Patienten nicht beeinträchtigt (34, 82).
Die niedrigsten IgM-Werte wurden bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen (22mg/dl) und bei den early-onset-Patienten (29mg/dl) festgestellt (Vgl. late-onset: 35mg/dl, sek. CVID: 77mg/dl); der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,183). Die niedrigen IgM-Werte von Agammaglobulinämie-Patientinnen kann durch das Fehlen der B-Lymphozyten erklärt werden (Vgl. Kapitel V.7.3.4). Cunningham-Rundles et al. (43) stellten die Hypothese auf, dass die signifikante Erniedrigung von IgM bei jüngeren CVID-Patienten zu einem früheren Auftreten der Erkrankungen und dementsprechend die Diagnosestellung des Immundefektes in einem jungen Alter resultiere (daher early-onset CVID-Patienten).

V.7.2 Blutbild und Differentialblutbild

V.7.2.1 Blutbild

25 von 88 Patienten (28,4%) hatten bei Diagnosestellung eine Anämie und 11 von 88 Patienten (12,5%) eine Thrombopenie. Bei dem Großteil der Patienten erfolgte im Rahmen einer Infektion oder einer autoimmunhämatologischen Krise die Bestimmung der Immunglobulinwerte, daher sind diese Blutbildveränderungen bei Diagnosestellung am ehesten Folge der begleitenden Infektion bzw. chronischen Entzündung oder Folge des Autoimmunphänomens und somit eher eine indirekte Folgekomplikation bei CVID als ein direktes laborchemisches Merkmal.

V.7.2.2 Gesamtprotein

Zum Ausschluss einer Hypogammaglobulinämie infolge eines sekundären Eiweißverlustes (z.B. intestinaler oder renaler Verlust) (Vgl. (34, 43)) erfolgte die Bestimmung des Gesamteiweißes in den einzelnen Gruppen bei Diagnosestellung. Patienten mit einem exzessiven Gesamteiweißverlust und konsekutiver Hypogammaglobulinämie wurden aus der Studienkohorte ausgeschlossen. Das Gesamteiweiß lag in allen Gruppen im Mittel bei 6,2g/dl innerhalb des Referenzbereiches von 6,0 - 7,5g/dl.

V.7.2.3 Differentialblutbild

Die Parameter des Differentialblutbildes lagen für alle Gruppen innerhalb des Referenzbereiches.

V.7.3 Lymphozyten

V.7.3.1 B-Zelldefekte bei CVID

Bei CVID wurden auf der B-Zell-Seite bisher folgende Defekte festgestellt: intrinsische B-Zell-Defekte, die zu einer gestörten terminalen Differenzierung der Plasmazellen führen (58, 161), eine reduzierte somatische Hypermutation (6, 172), eine verminderte Expression der

kostimulierenden Moleküle CD86 und CD70 (53, 84) und eine gestörte Bildung von class-switched Memory-B-Zellen in vivo (3, 20, 98, 210).

V.7.3.2 T-Zelldefekte bei CVID

An Auffälligkeiten im Bereich der T-Zellen bei CVID wurde eine verminderte Aktivierung und Proliferation von T-Zellen (141), eine geschwächte Zytokinproduktion (145, 160, 183) bzw. eine veränderte Zytokinsekretion von IL2, IL4, IL6, IL7, IL10 und γIFN (66, 68, 96, 97, 142), eine reduzierte Bildung von antigenspezifischen Memory-T-Zellen (110), (99) und eine gestörte Expression von Oberflächenmarkern, wie CD40-Ligand (61, 70), L-Selectin (140, 222) und Attractin (149), die eine frühe Störung des Signalwegs der T-Zell-Rezeptoren vermuten lassen (18, 67, 69, 70, 196), beschrieben.

V.7.3.3 Defekte von antigen-präsentierenden Zellen

Außerdem wurde eine gestörte Aktivierung, Differenzierung und Funktion von Monozyten abstammenden dendritischen Zellen (11, 180) mit reduzierter IL12-Sekretion (46) und einer erniedrigten Ausbildung einer antigen-abhängigen T-Zell-Proliferation (11, 180) dargestellt.

V.7.3.4 Entwicklungsblockaden in der B-Zelldifferenzierung

Agammaglobulinämie-Patientinnen sind von einer Entwicklungsblockade in der knochenmarksabhängigen, frühen B-Zell-Differenzierungsphase betroffen. Daraus resultiert ein komplettes Fehlen von einfachen B-Zellen (<1% CD19+ oder CD20+-Zellen) im peripheren Blut. Bei CVID-Patienten handelt es sich um eine Entwicklungsblockade in der terminalen antigenabhängigen B-Zell-Differenzierungsphase. Die B-Zellzahl im peripheren Blut ist hierbei entweder reduziert oder normal (>1%). Verschiedene Pathomechanismen, wie Defekte in der Kostimulation, in der Rekombination von Isotypenwechsel, Störungen in der Formation eines Keimzentrums und reduziertes Überleben von generierten Plasmazellen können zu dieser Blockade führen (82). Ungefähr 75- 80% der Patienten haben eine erniedrigte Memory-B-Zellzahl, so dass die Hypothese aufgestellt wurde, dass der Großteil der CVID-Patienten von einem Defekt im Keimzentrum der sekundären lymphatischen Organe betroffen ist (82, 164, 210).

V.7.3.5 CVID-Klassifikationen

CVID wurde gewöhnlich nach Bryant et al. (21) in 3 Gruppen eingeteilt. Die Klassifikation erfolgte durch die Fähigkeit von B-Zellen zur in vitro-Produktion von IgM und IgG. Aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz ist diese Klassifikation in Unmut geraten und wurde kritisiert weder die Unterschiede noch die Schweregrade der klinischen Aspekte wiederzugeben (146, 210).

Infolge der Analyse von peripheren B-Zell-Subgruppen konnte eine Reduktion von switched CD27+ Memory-B-Zellen als ein immunologisches Kennzeichen von CVID-Patienten identifiziert und als Model zur Klassifikation von CVID-Gruppen herangezogen werden (146, 210). Goldacker et al. (77) konnten z.B. feststellen, dass CVID-Patienten der Gruppe II nach der Freiburger Klassifikation eher zu einer Impfantikörperbildung fähig sind als CVID-Patienten aus der Gruppe I.
Wehr et al. (214) konzipierten 2008 eine europäische Klassifikation (EUROclass trial), um anhand Phänotypisierung der B-Zellparameter (switched memory B-Zellen, transitional B-Zellen und CD21low B-Zellen), Subgruppen von CVID-Patienten, die sich durch klinische und immunologische Parameter unterscheiden, zu identifizieren. Es konnte eine Korrelation dieser Klassifikationseinteilungen mit klinischen Aspekten dargestellt werden und kann dadurch zur Risikoeinschätzung und Therapieoptimierung von CVID-Patienten beitragen (108, 146, 210, 214).

V.7.3.6 Lymphozytendifferenzierung

Die prozentualen Mittelwerte der Lymphozytendifferenzierung waren in den einzelnen Gruppen (bis auf die B-Lymphozytenzellzahl in der Agammaglobulinämie-Gruppe) innerhalb der Referenzbereiche. Unterschiede ergaben sich jedoch zwischen den beiden Geschlechtern.
Weibliche Patienten hatten signifikant höhere prozentuale Mittelwerte für T-Zellen ($p = 0,003$, Vgl. 74,3% vs. 63,4%) und CD4 positive T-Zellen ($p = 0,001$, Vgl. 46,5% vs. 35,8%) als männliche Patienten. Für CD8 positive T-Zellen (26,6% vs. 25,4%, $p = 0,60$) und NK-Zellen (9,1% vs. 8,6%, $p = 0,912$) wiesen weibliche Patienten ebenfalls im Mittel höhere Prozentualwerte als männliche, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.
Die prozentualen Mittelwerte für die B-Zellzahl lagen bei den männlichen Patienten höher (10,6% vs. 9,2%) als bei den weiblichen, jedoch war dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,320$).
Sek. CVID-Patienten und Agammaglobulinämie-Patientinnen zeigten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere prozentuale Mittelwerte für B-Zellen als die primären CVID-Gruppen ($p = 0,001$, Vgl.: sek. CVID: 6%, Agamma.: 0,8%, early-onset: 10,6%, late-onset: 11,4%).

Zusammenfassend waren in unserer Patientenkohorte im Vergleich der beiden Geschlechter die relativen Lymphozytenzahlen bei den männlichen Patienten niedriger und die Immunglobulinwerte bei den weiblichen Patienten niedriger.

V.8 Therapie

V.8.1 Immunglobulinsubstitutionstherapie

Die Standardtherapie bei CVID ist eine Immunglobulinsubstitutionstherapie, deren adäquate Gabe zu einer deutlichen Reduktion der infektiösen Erkrankungen und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt (5, 43, 87, 102, 148, 153, 158, 182). Die Immunglobulingabe kann entweder intravenös alle 2 bis 4 Wochen mit einer monatlichen Dosis von 300 bis 600mg/ kg KG verabreicht werden (9, 88, 182) oder subcutan alle 1 bis 2 Wochen (33, 73). Es hat sich gezeigt, dass eine Dosis von 600mg/ kg KG alle 4 Wochen zu einem Serum IgG-Spiegel von 500mg/dl führt (158) und dass ein Ig-Spiegel von 400-500mg/dl am Ende eines Intervalls mit einer besseren Beherrschung von Infektionen einhergeht (182, 192). Ein IgG-Level über 500mg/dl reduziert nicht unbedingt die Infektionsrate. Jedoch sollten Patienten mit einer langen Anamnese von rezidivierenden Infektionen und irreversibler Parenchymzerstörung im Respirationstrakt eine höhere Dosierung erhalten. Diese Patienten profitieren vermutlich von einem IgG-Level > 500mg/dl (158, 182). Nur die frühzeitige Einleitung einer Immunglobulinsubstitutionstherapie verhindert einen fortschreitenden Progress einer irreversiblen Lungenparanchymzerstörung infolge rekurrenter Infektionen (192). Der klinische Status eines Patienten, inklusive Lungenfunktionsuntersuchungen, die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie oder Prophylaxe und die Anzahl der Fehltage in der Arbeit oder in der Schule sind ein Indikator für den Erfolg der Substitutionstherapie (9).

In der Regel werden die Immunglobulingaben von den Patienten gut toleriert (182). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Rücken- oder Bauchschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Fieber oder Myalgien. Einige Patienten profitieren auch von einer vorherigen Kortikosteroidgabe. Anaphylaktische Reaktionen sind bei CVID-Patienten selten und können sich innerhalb von Sekunden bis Stunden nach dem Starten der Infusion einstellen. Symptome sind Flush, Gesichtsschwellung, Dyspnoe und Blutdruckabfall (182). Dieses Syndrom beruht vermutlich auf einer anti-IgA-Antikörper (vom IgE Isotyp) Reaktion mit IgA in der Gammaglobulininfusion (24). Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion müssen mit IgA-freien IVIG-Präparaten behandelt werden (182).
Die Verabreichung von IVIG erbrachte, vermutlich infolge der komplikationsreichen Erkrankungen, wie den Autoimmunphänomenen, Lymphomen oder den gastrointestinalen Erkrankungen keine entscheidende Wirkung auf die hohe Mortalitätsrate und Morbidität bei CVID-Patienten (43). Die Hypothese, dass Störungen der T-Zellfunktionen, die zur Ausbildung von Autoimmunphänomenen und Tumorüberleben beitragen, einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, wurde daher geäußert (43, 192).

In unserer Patientenkohorte erhielten 80 der 88 Patienten (90,9%) eine Immunglobulin-substitutionstherapie bei Diagnosestellung. 8 Patienten (9,1%) wurde keine Gammaglobulin-therapie verabreicht und 13 Patienten (14,8%) brachen die Therapie im Verlauf ab, so dass zum Zeitpunkt der Evaluation 67 Patienten (76,1%) mit einer regelmäßigen intravenösen oder subcutanen Therapie behandelt wurden. Als Hauptursachen für einen Therapieabbruch wurden Unverträglichkeitsreaktionen, allergische Reaktionen oder mangelnde Compliance angegeben. Gründe gegen einen Therapiebeginn waren fehlende Infektanfälligkeit und mangelnde Compliance.
Immunglobulinspiegel am Ende eines Intervalls lag bei dem Großteil der Patienten suffizient bei mindestens 400mg/dl (bei 19 Patienten, 21,6%) bzw. im Normbereich zwischen 600 und 800mg/dl (34 Patienten, 38,6%) bei einer mittleren Dosis von 350mg/ kgKG. Nur bei 7 Patienten (8%) war der Ig-Spiegel insuffizient eingestellt. Einen signifikanten Unterschied in der Dosierung bei Therapiebeginn bzw. bei Evaluation konnte zwischen den einzelnen Gruppen nicht festgestellt werden.

V.8.2 Neue Therapieansätze

Ungefähr 40% der CVID-Patienten weisen eine gestörte T-ZellFunktion auf (43). T-Zelldefekte beinhalten u.a. eine reduzierte Genexpression und Produktion von IL2, das u.a. die Aktivierung und Proliferation von CD4 positiven T-Zellen stimuliert und das Wachstum und die Aktivierung von CD8 positiven T-Zellen und NK-Zellen unterstützt. IL2 spielt außerdem eine kritische Rolle in der Regulation von T-Zellantworten auf spezifische Antigene. IL2 fördert auch das Überleben von antigen-geprimten T-Zellen durch erhöhte Produktion von Zytokinen, die für das Zellwachstum zuständig sind. Die immunologischen Mechanismen, die IL2 fördert und reguliert sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt (44). Cunningham-Rundles et al. (44) berichtete 2001 von einer Langzeittherapie mit einem niedrig dosierten rekombinanten IL2 (gekoppelt an Polyäthylenglucol), das den Patienten wöchentlich s.c. verabreicht wurde. Ein Anstieg von T-Zell-Proliferationsantworten auf Mitogene und spezifische Antigene wurde verzeichnet, 4 von 8 Patienten, die mit dem Neoantigen Bacteriophage ΦX 174 immunisiert wurden, zeigten eine erhöhte Antikörperbildung als Folge der Therapie. IL2-behandelte Patienten zeigten, eine erniedrigte, jedoch insgesamt statistisch nicht signifikante Anzahl von Bronchitiden, Diarrhoen und Gelenkschmerzen. IL2 könnte eine wirksame zusätzliche Therapieoption für einige Patienten darstellen mit Verbesserungen von T-Zellfunktionen (44). Weitere Studien sind notwendig, um zu zeigen, ob ein Einfluss auf Autoimmunphänomene oder Neoplasien besteht (9).
In unserer Patientenkohorte erhielt kein Patient eine low-dose IL-2 Therapie.

V.8.3 Gentherapien

Bisher stellen Gentherapien keine Option für Patienten mit Antikörpermangel dar (9). Jedoch könnte die Gentherapie als therapeutische Modalität für einige CVID-Patienten mit Identifizierung ursächlicher Gendefekte, wie ICOS, BAFFR, TACI und CD19, eine entscheidende Rolle in der Zukunft spielen.

V.8.4 Supportive Therapie

Bei der Wahl des Antibiotikum ist auf eine Abdeckung von *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken und *Staph. aureus* zu achten. Ansonsten richtet sich die antibiotische Therapie nach dem Ergebnis der Kulturen und dem Antibiogramm. Generell sollte eine Antibiosebehandlung bei CVID, aufgrund der erschwerteren Eradizierbarkeit länger verabreicht werden, als bei immunologisch gesunden Patienten (182). Bei häufigen, schlecht kontrollierbaren Infektionen oder Besiedelung mit Problemkeimen wie Psedomonas, kann eine antibiotische Dauerprophylaxe oder Intervalltherapie, wie sie bei Patienten mit Zystischer Fibrose durchgeführt wird, erwogen werden (Vgl. (155, 156, 162, 199)). Auch symptomatische Maßnahmen wie Atemgymnastik und Lungenhygiene (Vermeidung von schädlichen Noxen, z.B. Nikotinkonsum) ist für die Mobilisation der Sekrete von essentieller Bedeutung (9).

V.9 Prognose

CVID ist eine lebenslange Erkrankung (192). Spontane Remissionen wurden nur in sehr seltenen Fällen beobachtet (43, 100) und implizieren, dass der Immundefekt bei CVID kein permanenter sein muss oder, dass transiente Formen von CVID nicht zu unterscheiden sind (43). Spontane Remissionen zeigten sich in unserer Patientenkohorte zwar nicht, jedoch erhielten zum Zeitpunkt der Evaluation 3 early-onset und 2 late-onset-Patienten keine Immunglobulinsubstitutionstherapie bei fehlender erhöhter Infektanfälligkeit. Ein zukünftiges Follow-up ist notwendig, um den weiteren Verlauf unserer Patienten zu beurteilen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine retrospektive Studie mit Telefonbefragung und Aktenanalyse von 126 Patienten bzw. deren Angehörigen und betreuenden Ärzten anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt, bei denen ein variabler Immundefekt diagnostiziert wurde. Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Diagnosestellung und Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen. Von der ursprünglichen Studienkohorte konnte die Diagnose (primäre) CVID lediglich bei 76 Patienten verifiziert werden, hierbei handelte es sich bei 34 Patienten um Kinder (early-onset CVID) und 42 Patienten waren Erwachsene (late-onset CVID). 7 Patienten wurden aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs der Hypogammaglobulinämie mit Einnahme von immunmodulatorischen Medikamenten oder der Entwicklung einer neoplastischen Grunderkrankung binnen 2 Jahre in die Gruppe der sekundären CVID eingeteilt. 5 Patientinnen wurden aufgrund von fehlenden B-Lymphozyten im peripheren Blut der Agammaglobulinämie-Gruppe zugeordnet. Diese vier Patientengruppen (88 Patienten) wurden in dieser Studie miteinander verglichen. Die restlichen Patienten mussten aus verschiedenen Gründen, die zur Erfüllung der Diagnosekriterien von CVID nicht ausreichten (s. Kapitel IV.1.2), aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei den 76 primären CVID-Patienten zeichnete sich in der Praxis eine große Unsicherheit in der Benennung und Diagnose dieses Immundefektes ab. Der Begriff CVID oder variabler Immundefekt wurde häufig synonym verwendet mit Begriffen wie Hypogammaglobulinämie, Agammaglobulinämie, Immunglobulinmangel, Antikörpermangelsyndrom oder unklarer Immundefekt. Bezüglich des Zeitpunktes der Diagnosestellung nach laborchemischer Feststellung einer Hypogammaglobulinämie konnte die Patientenkohorte daher in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: bei 57 Patienten (Gruppe A) wurde innerhalb eines Jahres die Diagnose CVID gesichert. Bei 14 Patienten (Gruppe B) wurde die Diagnose erst im Mittel nach 7,3 Jahren gestellt. 5 Patienten (Gruppe C) wurden lediglich mit einer deskriptiven Diagnose geführt und die Diagnose als CVID wurde mit Beginn der Studie vergeben. Ziel dieser Studie war festzustellen, inwiefern sich Konsequenzen durch eine Verzögerung der Diagnosestellung trotz typischer klinischer Symptome und Nachweis eines Immunglobulinmangels ergaben. In der Gruppe A und B waren die Patienten zwischen 5 und 6 Jahren klinisch symptomatisch bis eine Hypogammaglobulinämie festgestellt wurde und in der Gruppe C im Mittel mehr als 8 Jahre. Es konnte festgestellt werden, dass eine späte Diagnosestellung signifikant zu einer Verzögerung einer adäquaten Behandlung mit Substitution von Immunglobulinen führte ($p < 0,0001$), da die Therapieeinleitung (nach Feststellung einer laborchemischen Hypogammaglobulinämie) in der Gruppe A im Mittel nach 1,8 Jahren, in der Gruppe B nach 6,2 Jahren und in der Gruppe C nach 6 Jahren erfolgte. 13 CVID-Patienten waren bei Studieneinleitung schon verstorben (mittleres Todesalter 30,4 Jahre). Trotz der früheren Diagnosestellung nach Feststellung eines

Immunglobulinmangels zeigte sich bei den verstorbenen Patienten in der Gruppe A, verglichen mit den beiden anderen Gruppen B und C, kein signifikanter Unterschied bzgl. Therapieeinleitung oder Überlebenszeit nach Therapiebeginn. Es konnte festgestellt werden, dass die verstorbenen Patienten signifikant häufig an einer Bronchitis (10 von 13 Patienten, p = 0,031) bzw. chronischer Bronchitis (9 von 13 Patienten, p = 0,049) erkrankt waren. Die Haupttodesursache war eine fulminante Infektion (Pneumonie, Sepsis) oder Tod infolge einer kardialen Dekompensation (nicht näher bezeichnet). Außerdem waren chronische Diarrhoen (nicht-infektiösen Ursprungs, p = 0,003) und Dystrophie bzw. Kachexie (p < 0,0001) signifikant assoziiert mit verstorbenen Patienten.

Beim Vergleich der beiden primären CVID-Gruppen mit der sek. CVID- und Agammaglobulinämie-Gruppe, konnte gezeigt werden, dass Agammaglobulinämie-Patientinnen in Bezug auf mittleres Alter bei Auftreten von klinischen Symptomen vergleichbar sind mit early-onset Patienten (5,2 vs. 4,2 Jahre) und sek. CVID-Patienten vergleichbar mit der Gesamtkohorte der prim. CVID-Patienten (15,3 vs. 16,6 Jahre, Vgl. late-onset: 27,2 Jahre), da es sich bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen um pädiatrische Patienten handelt und die sek. CVID Gruppe aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten besteht. Bakterielle Infektionen waren in allen Gruppen häufig. Von schweren oder rekurrenten Infektionen waren early- und late-onset Patienten, sowie Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant häufiger betroffen als sek. CVID-Patienten (p = 0,009). Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes mit Sinusitiden, Otitiden, Bronchitiden und Pneumonien waren in allen vier Gruppen vergleichbar, wobei sek. CVID-Patienten tendentiell weniger chronische Verläufe aufwiesen. Otitiden (p = 0,028) und Meningitiden (p = 0,036) waren in der early-onset Gruppe signifikant häufiger als in der late-onset Gruppe, chronische Bronchitiden waren signifikant häufiger in den beiden primären CVID-Gruppen (p = 0,032) und die mittlere Erkrankungsdauer bei Pneumonien waren in den beiden prim. CVID-Gruppen und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant länger als bei den sek. CVID-Patienten (p = 0,006). Bei den Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes zeigte sich eine besondere Anfälligkeit für kapselhaltige Bakterien, wie Pneumokokken, *Staph. aureus* und *H. influenzae*, jedoch auch Problemkeime nach häufigen antibiotischen Behandlungen wie *Pseudomonas aeruginosa* konnten nachgewiesen werden. 14 Patienten (davon 7 early-onset und 2 Agammaglobulinämie-Patientinnen) erkrankten an einer Sepsis, hiervon vier fulminant. Drei Patienten verstarben an einer foudroyanten Pneumonie. Von den insgesamt 13 verstorbenen Patienten waren 7 Patienten aus der early-onset Gruppe (mittleres Todesalter 19 Jahre). Dieser Zusammenhang verdeutlicht den hohen Stellenwert von Infektionen in unserer Patientenkohorte, insbesondere bei den pädiatrischen Patienten, die einer großen Aufmerksam- und Wachsamkeit bei der Betreuung benötigen, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und diesen jungen Patienten eine höhere

Lebenserwartung zu ermöglichen. Eine kalkulierte Antibiosebehandlung muss oben genannte Keime mit abdecken. In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Patienten, die an Pneumonien, Bronchitiden bzw. Sinusitiden erkrankt waren, bei Diagnosestellung signifikant niedrigere Immunglobulinwerte hatten als Patienten ohne Infektionen der oberen und unteren Luftwege (s. Kapitel IV.8.1). Infektiöse Gastroenteritiden waren in der late-onset Gruppe am häufigsten (26 von 46 Patienten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,191)). Die häufigsten ursächlichen bakteriellen Erreger waren Salmonellen (14 Patienten) und *Campylobacter jejuni* (6 Patienten). Parasiteninfektionen (*Giardia* lamblia) wurden nur in den beiden primären CVID-Gruppen (8 Patienten) festgestellt, ebenso opportunistische Infektionen (4 Patienten). Virusinfektionen waren in der early- und late-onset Gruppe tendentiell häufiger als in der sek. CVID oder Agammaglobulinämie-Gruppe, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Am häufigsten waren Herpes simplex labialis (40 Patienten) und Herpes Zoster (15 Patienten), wobei die mittlere Erkrankungsdauer bei Herpes Zoster in der late-onset Gruppe signifikant länger war als in der early-onset Gruppe (p = 0,034). Von Hepatitis C durch Kontamination von Immunglobulinpräparaten waren insgesamt 5 Patienten unserer Studienkohorte betroffen und 2 early-onset Patienten erkrankten nach einer Lebendimpfung mit abgeschwächten Polioviren an Poliomyelitis mit Ausbildung von Paresen und Impfvirusausscheidung. In der late-onset Gruppe wurden signifikant häufig chronische Lungenerkrankungen (14 Patienten, p = 0,010) festgestellt, insgesamt erkrankten 19 von 88 Patienten an einer chronisch fortgeschrittenen, klinisch manifesten Lungenerkrankung im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz infolge eines Lungenemphysems, einer Lungenfibrose oder einer COPD. 3 Patienten waren zum Zeitpunkt der Evaluation mit einer Heimsauerstofftherapie versorgt. In unserer Studienkohorte hatten 3 Patienten mit chronischer Lungenerkrankung ein Lymphadenopathiesyndrom (p = 0,032) und 6 Patienten eine lymphofollikuläre Hyperplasie (p = 0,035). Das signifikante Auftreten von lymphoproliferativen Prozessen bei diesen Patienten könnte ein Ausdruck einer ständigen Reizung bzw. Stimulation des (nicht intakten) Immunsystems infolge rezidivierender Infektionen oder einer bakteriellen bzw. viralen Besiedelung des Lungenparenchyms sein. Hierfür spräche auch die Beobachtung, dass alle diese 19 Patienten mit einer chronisch fortgeschrittenen Lungenerkrankung an einer chronischen Bronchitis infolge rezidivierender Infektionen litten und bei Diagnosestellung signifikant niedrige Immunglobulinspiegel aufwiesen (p (IgG) = 0,002, s. Kapitel IV.8.1). Bronchiektasien wurden in allen Gruppen bis auf die sek. CVID-Patienten bei insgesamt 27 Patienten radiologisch nachgewiesen. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten, die Bronchiektasien ausgebildet hatten, signifikant länger klinisch symptomatisch waren bis eine Immunglobulinsubstitutionstherapie eingeleitet wurde (im Mittel 9,1 Jahre) als Patienten ohne Bronchiektasien (im Mittel 5,7

Jahre), p = 0,021. Insbesondere Patienten mit Pneumonien (p = 0,007) und chronischer Bronchitis (p = 0,001) entwickelten signifikant häufig Bronchiektasien. Patienten mit Bronchiektasien zeigten auch signifikant niedrigere Immunglobulinwerte (IgG, IgM und IgA) bei Diagnosestellung als Patienten ohne Bronchiektasien. Infolge dieser Daten würden Patienten von einer frühen Diagnosestellung des zugrundeliegenden Immundefektes mit rechtzeitiger Einleitung einer adäquaten Therapie profitieren, um chronische und irreversible Lungenschädigungen infolge wiederholter Infektionen zu verhindern. Das Fortschreiten einer chronischen Lungenerkrankung kann der Einsatz der Immunglobulinsubstitutionstherapie jedoch nicht verhindern, da es bei unseren 19 Patienten mit fortgeschrittener, klinisch manifester chronischer Lungenerkrankung trotz Immunglobulingabe zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam. In unserer Studienkohorte haben 20 von 88 Patienten (22,7%) eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen ausgebildet (der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen war nicht signifikant), wobei Autoimmunerkrankungen dem Immundefekt vorausgingen (insbesondere bei autoimmunhämatologischen Erkrankungen), sich gleichzeitig manifestierten oder sich im Verlauf entwickelten. Die Prävalenz war in der early- und late-onset CVID-Gruppe vergleichbar (7 vs. 9 Patienten). Bei den sek. CVID-Patienten war das Auftreten von Autoimmunerkrankungen mit 3 von 7 Patienten ebenfalls gehäuft. In der Agammaglobulinämie-Gruppe hatte nur eine Patientin eine Autoimmunität. 4 Patienten (2 early-onset, 1 late-onset, 1 sek. CVID-Patient) hatten eine Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und 6 Patienten (2 early-onset, 3 late-onset, 1 Agammaglobulinämie-Patientin) eine Immunthrombozytopenie (ITP), hiervon hatten 3 Patienten eine kombinierte AIHA und ITP (Evans Syndrom, 2 early-onset und 1 late-onset Patient). 4 Patienten (2 late-onset, 1 early-onset, 1 sek. CVID-Patient) hatten eine aseptische Arthritis. Bei 3 Patienten wurde eine perniziöse Anämie diagnostiziert (2 late-onset, 1 sek. CVID-Patient); der sekundäre CVID-Patient hatte als Grunderkrankung ein Thymom (Good Syndrom). Bei 8 Patienten (9,1%, 6 late-onset, 1 early-onset, 1 sek. CVID-Patient) wurden granulomatöse Infiltrationen histologisch nachgewiesen. Das Auftreten von granulomatösen Infiltrationen war signifikant assoziiert mit Splenomegalie (7 von 8 Patienten) bzw. lymphofollikulärer Hyperplasie (5 von 8 Patienten). Patienten mit granulomatösen Infiltrationen sollten unter einer regelmäßigen Überwachung und Verlaufskontrolle stehen, um das Outcome zu beobachten und ggf. bei Problemen rechtzeitig eingreifen zu können, da sie mit einer schlechteren Prognose behaftet sind. Bei 5 Patienten (4,9%, 4 late-onset, 1 early-onset Patient) wurde klinisch und radiologisch ein Lymphadenopathiesyndrom festgestellt. Bei 14 Patienten (15,9%, 11 late-onset, 3 early-onset Patienten) konnte histologisch anhand von Gewebebiopsien aus dem Gastrointestinaltrakt oder aus Lymphknoten eine lymphofollikuläre Hyperplasie nachgewiesen werden. Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie scheinen eher die erwachsene Population bei CVID zu betreffen, da ihr Auftreten in der late-

onset Gruppe erhöht war (jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen erreicht). Bei den sek. CVID-Patienten oder bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen wurden diese Entitäten nicht gefunden, was auch Folge der niedrigen Patientenzahlen dieser beiden Gruppen sein kann. Lymphadenopathiesyndrom und lymphofollikuläre Hyperplasie waren signifikant miteinander aufgetreten ($p = 0,006$). Die lymphofollikuläre Hyperplasie war signifikant mit dem Auftreten einer Splenomegalie assoziiert ($p = 0,015$). Das signifikante Auftreten von lymphofollikulärer Hyperplasie mit chronischem Durchfall ($p = 0,043$) bzw. chronischer Gastritis ($p < 0,0001$) in unserer Patientenkohorte erklärt sich vermutlich, dass diese Patienten aufgrund ihrer klinischen Symptomatik einer endoskopischen Diagnostik inklusive Biopsieentnahme unterzogen wurden. Splenomegalie war in allen Gruppen vergleichbar ein häufiger klinischer und sonographischer Befund (43 von 88 Patienten, 48,9%). Das häufige Auftreten von Splenomegalie ist Teil der Aktivierung des Immunsystems z.B. bei Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren. Dementsprechend war in unserer Kohorte das Vorkommen der Splenomegalie mit Pneumonien ($p = 0,016$), Sinusitiden ($p = 0,012$), Allergien ($p = 0,006$), granulomatösen Erkrankungen ($p = 0,022$) und lymphofollikulärer Hyperplasie ($p = 0,015$) signifikant assoziiert. Patienten mit Splenomegalie hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere IgM-Werte ($p = 0,030$) als Patienten ohne Splenomegalie. 4 Patienten (4,5%, 2 early-onset, 1 late-onset, 1 sek. CVID-Patient) erkrankten an einem Non-Hodgkin Lymphom. Alle 4 Lymphome waren vom B-Zell-Typ, alle 4 Patienten waren männlich und das mittlere Alter lag bei 26,5 Jahren. Das Outcome unserer Patienten war bis auf einen Patienten, der zum Zeitpunkt der Evaluation noch Chemotherapie erhielt, positiv. Die anderen 3 Patienten waren nach zytostatischer Behandlung in Vollremission. Ein Patient starb an den Folgen einer Pneumonie, nachdem er die Fortsetzung einer Immunglobulinsubstitutionstherapie und eine antibiotische Behandlung verweigert hatte. 15 Patienten (17%) litten an chronischem Durchfall ohne Nachweis eines infektiösen Ursprungs. Patienten aus der late-onset Gruppe waren im Vergleich zu early-onset Patienten signifikant häufiger betroffen (12 Patienten, $p = 0,019$). Chronische Diarrhoe war signifikant assoziiert mit chronischer Gastritis ($p < 0,0001$). 10 Patienten (5 early-onset, 5 late-onset Patienten) litten an einer schweren Dystrophie bzw. Kachexie, die signifikant mit chronischer Diarrhoe assoziiert war ($p = 0,003$). Bei 71 Patienten (80,7%) wurden chirurgische Eingriffe durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die operiert werden mussten, waren in allen 4 Gruppen außerordentlich hoch. Gewisser Maßen sind die chirurgischen Eingriffe ein Spiegel der Komplikationen, die bei CVID-Patienten auftreten können. Möglicherweise könnten manche Eingriffe bei rechtzeitiger Diagnose der Grunderkrankung vermieden werden. Insbesondere (chronische) Otitiden, chronische Bronchitiden, Pneumonien und die Ausbildung von Bronchiektasien waren signifikant mit chirurgischen

Eingriffen vergesellschaftet. Dies impliziert, dass die Beherrschung von Infektionen durch eine adäquate Therapie mit Verhinderung von chronischen Verläufen eine Reduktion mancher chirurgischer Eingriffe nach sich ziehen könnte. Bezüglich der Laborparameter hatten Agammaglobulinämie-Patientinnen im Mittel die niedrigsten Immunglobulinwerte für alle Isotypen. An zweiter Stelle lagen bezüglich IgA und IgM die early-onset Patienten. Im Bereich von IgG hatten late-onset Patienten und Agammaglobulinämie-Patientinnen signifikant die niedrigsten Werte (p= 0,011). Sek. CVID-Patienten hatten in der Regel die höchsten Immunglobulinwerte. Die prozentualen Mittelwerte der Lymphozytendifferenzierung waren in den einzelnen Gruppen (bis auf die B-Lymphozytenzellzahl in der Agammaglobulinämie-Gruppe) innerhalb der Referenzbereiche, jedoch hatten weibliche Patienten signifikant höhere prozentuale Mittelwerte für T-Zellen (p = 0,003, Vgl. 74,3% vs. 63,4%) und CD4 positive T-Zellen (p = 0,001, Vgl. 46,5% vs. 35,8%) als männliche Patienten. Sek. CVID-Patienten und Agammaglobulinämie-Patientinnen zeigten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere prozentuale Mittelwerte für B-Zellen als die primären CVID-Gruppen (p = 0,001, Vgl.: sek. CVID: 6%, Agamma.: 0,8%, early-onset: 10,6%, late-onset: 11,4%).

Aufgrund des hohen Anteils von pädiatrischen Patienten in dieser Kohorte, beschäftigte sich diese Arbeit mit dem Zeitraum der Geburt bis zur klinischen Manifestation des Immundefektes. Ziel dieser Studie war, Auffälligkeiten in Wachstum und Entwicklung der Kinder zu hinterfragen. Patienten aus der late-onset Gruppe konnten häufig zu Fragen in dieser Zeit keine Stellung beziehen, da sie selbst längst erwachsen sind und über wenig Informationen aus dieser Zeit verfügen; im Gegensatz zu den anderen 3 Gruppen, in der überwiegend mit einem Elternteil des Patienten die Befragung durchgeführt wurde. Insgesamt besteht für diesen Teil der Arbeit ein hoher Unsicherheitsfaktor bezüglich der Datenqualität. Der Einfluss der pränatalen Phase als ein Parameter für einen möglichen äußeren Umweltfaktor für die Entwicklung dieses primären Immundefektes bleibt ungewiss, da nur ungefähr ein Drittel der Patienten (27 von 88 Patienten) über ein positives Ereignis in dieser Zeit berichten konnten, ungefähr ein Drittel (32 Patienten) verneinten Störfaktoren in dieser Zeit und ca. ein Drittel (29 Patienten) konnte hierzu keine Angaben machen. Am häufigsten wurden über psychische Belastungen während der Schwangerschaft (9 Mal), Risikoschwangerschaft bzw. schwerer Geburtsvorgang (6 Mal) oder Frühgeburt des Kindes (5 Mal) berichtet, sowie fortgesetzter Nikotinabusus der Mütter (4 Mal). In unserer Studienkohorte konnten vier Zwillingspaare ermittelt werden, wobei 3 Patienten über gesunde Geschwister und eine sek. CVID-Patientin, über eine eineiige, asymptomatische Schwester mit einer Hypogammaglobulinämie, berichteten. Die drei Zwillingspaare aus unseren CVID-Gruppen sind diskordant und über die Patientin in der sek. CVID-Gruppe sind nur spekulative Aussagen möglich, da die Hypogammaglobulinämie der asymptomatischen

Schwester nicht klassifiziert wurde. Eine Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft oder Stillzeit als Einflussfaktor erwies sich in unserer Studienkohorte als nicht relevant. Die hypothetische Frage, ob mütterliche Immununglobuline z.B. eine Rolle bei der endogenen Immunglobulinproduktion (Triggerung, Support o.ä.) ihres Säuglings spielen, bleibt ungewiss, da fast die Hälfte der Patienten (42 Patienten, 47,7%) keine Angaben zur Stillzeit machen konnte (20 Patienten (22,7%) wurden nach der Geburt gestillt, 26 Patienten (29,5%) wurden überhaupt nicht gestillt). Es konnte jedoch festgestellt werden, dass nicht gestillte Kinder signifikant häufiger eine Pneumonie (p= 0,027) oder eine chronische Sinusitis (p = 0,043) entwickelten als gestillte. Stillhäufigkeit und das Auftreten von Splenomegalie waren signifikant miteinander assoziiert (p = 0,014). Größere Studien mit einer höheren Fallzahl sollten diesen Zusammenhang überprüfen. Mit der Frage nach Ausschlägen im Neugeborenenalter bzw. Ekzementwicklung im Kleinkindalter sollte eruiert werden, ob sich eine atopische Disposition als Zeichen einer Immundysregulation bei den CVID-Patienten schon in den ersten Lebensjahren abzeichnete. Ausschläge im Neugeborenenalter konnten lediglich 8 Patienten berichten; es ist jedoch anzunehmen, dass die Anzahl in Wirklichkeit höher liegt, da diese Daten retrospektiv ermittelt sind und abhängig vom Erinnerungsvermögen der befragten Personen. In den beiden primären CVID-Gruppen sind Ekzeme im Kleinkindalter gehäuft aufgetreten (22 von 27 Patienten), jedoch ohne signifikantem Unterschied. Mit der Frage nach der frühkindlichen Entwicklung und des Wachstums in der Kindheit sollte eruiert werden, ob die Entwicklung unserer immundefekten Patienten infolge rezidivierender Erkrankungen beeinträchtigt ist. 15 von 88 Patienten (17%) zeigten Gedeih- und Wachstumsstörungen in der Kindheit, hiervon waren 9 (von 34, 26,5%) Patienten aus der early-onset Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Sek. CVID-Patienten zeigten keine Wachstums- oder Entwicklungsstörungen. Verzögertes Wachstum bzw. frühkindliche Entwicklung und Dystrophie bzw. Kachexie (p = 0,003) waren signifikant miteinander assoziiert. 12 Patienten (13,6%, hiervon 7 early-onset Patienten, kein signifikanter Unterschied) waren kleinwüchsig (unterhalb der 3. Perzentile). Dies war entweder familiär bedingt oder Folge von chronischen (z.B. Lungen-) Erkrankungen oder auf eine Malnutrition auf dem Boden des zugrundeliegenden Immundefektes zurück zu führen. Dysmorphiestigmata traten signifikant häufiger in der early-onset Gruppe (4 von 6 Patienten) auf (p = 0,030).

Die Frage nach Auftreten von allergieähnlichen Erscheinungen als Ausdruck einer gestörten Immunregulation in dieser Patientenkohorte wurde ebenfalls evaluiert. Außerdem wurde die Familienanamnese bzgl. Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft erhoben. Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob eine Immundysregulation sich bei den Familienangehörigen der Patienten abzeichnete. Allergien traten bei 37 Patienten (von 88, 42%) in unserer Studienkohorte sehr häufig auf. Das Auftreten von allergischen Erkrankungen war

insbesondere in der late-onset Gruppe gehäuft anzutreffen (50%, 21 von 42 Patienten). Jedoch auch in der early-onset Gruppe waren fast ein Drittel der Patienten (10 von 34 Patienten, 29,4%) von einer Allergie betroffen. Sek. CVID-Patienten (4 von 7 Patienten, 57,1%) und Agammaglobulinämie-Patientinnen (2 von 5 Patientinnen, 40%) zeigten unter Beachtung der niedrigen Patientenzahl ebenfalls eine Disposition zu Allergien. Da late-onset Patienten älter sind und hierdurch über einen längeren Zeitraum eine allergische Diathese entwickeln können, wird der hohe Anteil von Allergien in der late-onset Gruppe durch den Altersunterschied mitbedingt. Unterschiede bzgl. der Häufigkeit von Allergien zwischen den einzelnen Gruppen erreichten keine Signifikanz. Das gehäufte Auftreten von allergischen Krankheitsbildern in unserer Patientenkohorte ist als ein Zeichen der gestörten Immunregulation bei CVID zu werten. Allergien waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Splenomegalie ($p = 0,006$) und Bronchitiden ($p = 0,011$). Am häufigsten wurde von einer Arzneimittelallergie (22 von 88 Patienten, (25%), keine signifikante Häufung) und von einer Nahrungsmittelallergie (15 von 88 Patienten (17%), keine signifikante Häufung) berichtet. Es ist anzunehmen, dass das häufige Auftreten der Arzneimittelallergie in unserer Patientenkohorte mit einer langen vorausgegangenen Medikamentenanamnese (mit häufigen Antibiotikatherapien bei rezidivierenden Infektionen) in Verbindung steht, da zwischen Beginn der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung mit Einleitung einer adäquaten Immunglobulinsubstitutionstherapie in allen Gruppen ein jahrelanger Zeitraum bestand. Hierfür spricht auch die signifikante Korrelation von Allergien mit Bronchitiden. Bei der Nahrungsmittelallergie in unserer Patientenkohorte ist zu vermuten, dass die gastrointestinalen Symptome dieser Patienten auch nicht-infektiöse Manifestationen des Gastrointestinaltraktes bei CVID-Patienten wiederspiegeln. Da unsere Ergebnisse auf den Angaben der Patienten (oder deren Angehörigen) bzw. deren behandelnden Ärzte im Rahmen der telefonischen Interviews und der angeforderten Unterlagen (von Krankenhaus-aufenthalten etc.) basieren und immunologische Test bzgl. einer Allergieabklärung nicht standardisiert durchgeführt wurden, bleibt die Anzahl der echten Arzneimittel- oder Nahrungsmittelallergien im Vergleich zu Unverträglichkeiten (pseudoallergische Reaktionen) in unserer Patientenkohorte ungewiss. Größere Studien mit einer höheren Fallzahl sind notwendig, um sich mit der Fragestellung auseinander zu setzen, inwiefern Allergien bei CVID-Patienten eine Rolle spielen und inwieweit es sich bei den Allergien um immunologisch vermittelte Erkrankungen oder um pseudoallergische Reaktionen handelt. Erkrankungen in der direkten Verwandtschaft konnten in allen vier Gruppen recherchiert werden, jedoch zeigten sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. In der early-onset Gruppe gab es ein Geschwisterpaar mit diagnostiziertem CVID (beide wurden in die Studie eingeschlossen). Ein Gendefekt als Ursache für die Ausbildung von CVID liegt bei dem CVID-Geschwisterpaar nahe, jedoch lehnten sie leider die Teilnahme an

einer molekulargenetischen Untersuchung ab. In den beiden prim. CVID-Gruppen und bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen konnte je ein Angehöriger mit einer Hypogammaglobulinämie recherchiert werden. Ob es sich hierbei um einen transienten oder persistierenden Immunglobulinmangel handelte oder sich darunter ein primärer oder sekundärer Immundefekt verbarg, blieb aufgrund der fehlenden Abklärung seitens der Betroffenen unklar. In allen vier Gruppen konnte ein Familienangehöriger mit einem IgA-Mangel ausfindig gemacht werden. Desweiteren wurde je ein Familienangehöriger mit einem isolierten IgM-Mangel in der early-onset Gruppe und bei den Agammagloblinämie-Patientinnen, sowie ein Fall mit IgG2-Mangel in der late-onset-Gruppe recherchiert. Heterozygote Gendefekte könnten eine Rolle spielen in der Präsenz der immunologischen Erkrankungen bei den Familienangehörigen unserer Patienten. Autoimmunerkrankungen und Allergien scheinen in einigen Familien von CVID-Patienten häufiger aufzutreten als in der Normalbevölkerung. Jedoch ist ein Vergleich mit der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien in der Normalbevölkerung nur bedingt möglich, da das Auftreten von Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien in der Verwandtschaft von CVID-Patienten keinen repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt erfasst. Insgesamt zeichnet sich eine Tendenz zu einer veränderten oder gestörten Immunregulation bei einigen Familien von CVID-Patienten ab, sowohl in der early- als auch in der late-onset Gruppe, deren genaue Untersuchung und Abklärung es bedarf, auch vor dem Hintergrund einer Detektion von evtl. vorhandenen molekulargenetischen Defekten. Eine Vorstellung von CVID-Patienten und von Angehörigen mit einer positiven Familienanamnese bezüglich immunologischen Erkrankungen in spezialisierten Zentren ist daher zu empfehlen. Bei den Familienangehörigen der sek. CVID-Patienten ist keine Immundysregulation zu vermuten, da ein zu rekonstruierendes Ereignis von außen die Hypogammaglobulinämie dieser Patienten verursacht hat. Jedoch sind die Patientenzahlen in dieser Gruppe und auch bei den Agammaglobulinämie-Patientinnen zu klein, um diesbezüglich eine Aussage machen zu können. Zukünftige Studien mit einer größeren Fallzahl sollten sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam R, Schroten H. Eitrige Meningitis. Monatsschr Kinderheilkd 2006;154:469-82.

2. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, Wenger JD. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993;269(2):221-6.

3. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, Takamoto M, Tsukada S, Suzuki H, Koyasu S, Miyawaki T, Sugane K, Komiyama A, Ochs HD. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2002;103(1):34-42.

4. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005;115:496-506.

5. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, Hardie WR, Krantmann HJ, Nelson J, Ochs H, Stiehm ER, Tiller T, Wara DW, Wedgwood R. Use of intravenous gammaglobulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. Clin Immunol Immunopathol 1982;22(1):60-7.

6. Andersen P, Permin H, Andersen V, Schejbel L, Garred P, Svejgaard A, Barington T. Deficiency of somatic hypermutation of the antibody light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. Blood 2005;105(2):511-7.

7. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Torres A. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax 2002;57(1):15-9.

8. Arvin AM, Pollard RB, Rasmussen LE, Merigan TC. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma. J Clin Invest 1980;65(4):869-78.

9. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109(4):581-91.

10. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;114(2):415-21.

11. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, Levy Y, Eibl MM, Oksenhendler E, Hermine O, Kaveri SV. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. Blood 2004;104(8):2441-3.

12. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz K, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thüroff JW, Vahlensieck W, Westenfelder M. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. Urologe 2007;46:112-23.

13. Bergmann K, Kamtsiuris P, Kahm H et al. Prävalenz von Krankheiten im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 1998:146.

14. Bergmann KE, Bergmann RL, von Kries R. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: Role of breastfeeding. Int J Obesity 2003;27:162-72.

15. Binswanger IA, Kral AH, Bluthenthal RN, Rybold DJ, Edlin BR. High prevalence of abscesses and cellulitis among community-recruited injection drug users in San Francisco. Clin Infect Dis 2000;30(3):579-81.

16. Bischoff SC, Manns MP. Nahrungsmittelallergien. Internist 2001;42:1108-17.

17. Bjoro K, Skaug K, Haaland T, Froland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. Q J Med 1999;92(8):433-41.

18. Boncristiano M, Majolini MB, D'Elios MM, Pacini S, Valensin S, Ulivieri C, Amedei A, Falini B, Del Prete G, Telford JL, Baldari CT. Defective recruitment and activation of ZAP-70 in common variable immunodeficiency patients with T cell defects. Eur J Immunol 2000;30(9):2632-8.

19. Bonilla HF, Chenoweth CE, Tully JG, Blythe LK, Robertson JA, Ognenovski VM, Kauffman CA. Mycoplasma felis septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. Clin Infect Dis 1997;24(2):222-5.

20. Brouet JC, Chedeville A, Fermand JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. Eur J Immunol 2000;30(9):2516-20.

21. Bryant A, Calver NC, Toubi E, Webster AD, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. Clin Immunol Immunopathol 1990;56(2):239-48.

22. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N Engl J Med 1991;325(2):110-7.

23. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. Arch Intern Med 1982;142(2):291-3.

24. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. N Engl J Med 1986;314(9):560-4.

25. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. Adv Immunol 1997;65:245-76.

26. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(1):1-8; quiz -11, 43.

27. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109(6):1001-4.

28. Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schofer H, Rabenau HF, Doerr HW. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed? Med Microbiol Immunol 2003;192(3):177-81.

29. Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, Plebani A, Aiuti F, Quinti I. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2005;115(2):412-7.

30. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. Pediatr Infect Dis J 2004;23(9):824-8.

31. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, Geha RS. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. Nat Genet 2005;37(8):829-34.

32. Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP, Bram RJ, Jabara H, Geha RS. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. J Exp Med 2005;201(1):35-9.

33. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol 2000;20(2):94-100.

34. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93(3):190-7.

35. Conley ME, Park CL, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. J Pediatr 1986;108(6):915-22.

36. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. Immunol Rev 2000;178:75-90.

37. Conley ME, Sweinberg SK. Females with a disorder phenotypically identical to X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol 1992;12(2):139-43.

38. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (1). N Engl J Med 1986;314(11):686-91.

39. Cottier H, Kraft R, Meister F. Primary immunodeficiency syndromes and their manifestations in lymph nodes. Curr Top Pathol 1991;84 (Pt 2):81-155.

40. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep 2001;1(5):421-9.

41. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. Blood Rev 2002;16(1):61-4.

42. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 2001;21(5):303-9.

43. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92(1):34-48.

44. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, Martin S, Reiter-Wong M, Zhuo Z. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2001;100(2):181-90.

45. Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. Immunol Res 2007;38(1-3):78-86.

46. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. Clin Immunol 2005;115(2):147-53.

47. Cunningham-Rundles C, Routes JM, Hostoffer R, Sullivan KE. Uncommon conundrum in common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2005;116(3):208-10.

48. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman P. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. J Clin Immunol 1987;7(4):294-9.

49. Davis JM, Clay H, Lewis JL, Ghori N, Herbomel P, Ramakrishnan L. Real-time visualization of mycobacterium-macrophage interactions leading to initiation of granuloma formation in zebrafish embryos. Immunity 2002;17(6):693-702.

50. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Gual L, Vigil P, Martinez A, Urcelay E, Ferreira A, Garcia-Rodriguez MC, Fontan G. MHC susceptibility genes to IgA deficiency are located in different regions on different HLA haplotypes. J Immunol 2002;169(8):4637-43.

51. de la Morena M, Haire RN, Ohta Y, Nelson RP, Litman RT, Day NK, Good RA, Litman GW. Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia. Eur J Immunol 1995;25(3):809-15.

52. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1(4):305-10.

53. Denz A, Eibel H, Illges H, Kienzle G, Schlesier M, Peter HH. Impaired up-regulation of CD86 in B cells of "type A" common variable immunodeficiency patients. Eur J Immunol 2000;30(4):1069-77.

54. Diedrich S, Schreier E. Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Immunitätslage gegen Poliomyelitis. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50:771-4.

55. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155(15):1605-9.

56. Douglas RG, Jr., Couch RB. A prospective study of chronic herpes simplex virus infection and recurrent herpes labialis in humans. J Immunol 1970;104(2):289-95.

57. Eisenstein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. Ann Allergy 1994;73(4):285-92; quiz 93-4.

58. Eisenstein EM, Strober W. Evidence for a generalized signaling abnormality in B cells from patients with common variable immunodeficiency. Adv Exp Med Biol 1995;371B:699-704.

59. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1992;29(1):3-12.

60. Falla TJ, Dobson SR, Crook DW, Kraak WA, Nichols WW, Anderson EC, Jordens JZ, Slack MP, Mayon-White D, Moxon ER. Population-based study of non-typable *Haemophilus influenzae* invasive disease in children and neonates. Lancet 1993;341(8849):851-4.

61. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA, Noelle RJ, Aruffo A, Ochs HD. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91(3):1099-103.

62. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, Lederman HM, Bykowsky MJ, Greene JM, Winkelstein JA. Sarcoidosis and common variable

immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1996;75(5):251-61.

63. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. Allergy 2005;60(3):385-90.

64. Ferecik M, Rovensky J, Mat'ha V, Herold M. Kompendium der Immunologie, Grundlagen und Klinik, Springer Vienna. 2006:135-232.

65. Ferrari R, Ford PM. Erosive juvenile arthritis in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. Clin Exp Rheumatol 1994;12(5):573.

66. Ferrer JM, Iglesias J, Hernandez M, Matamoros N. Alterations in interleukin secretion (IL-2 and IL-4) by CD4 and CD4 CD45RO cells from common variable immunodeficiency (CVI) patients. Clin Exp Immunol 1995;102(2):286-9.

67. Fischer MB, Hauber I, Eggenbauer H, Thon V, Vogel E, Schaffer E, Lokaj J, Litzman J, Wolf HM, Mannhalter JW, et al. A defect in the early phase of T-cell receptor-mediated T-cell activation in patients with common variable immunodeficiency. Blood 1994;84(12):4234-41.

68. Fischer MB, Hauber I, Vogel E, Wolf HM, Mannhalter JW, Eibl MM. Defective interleukin-2 and interferon-gamma gene expression in response to antigen in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 1993;92(2):340-52.

69. Fischer MB, Ma M, Goerg S, Zhou X, Xia J, Finco O, Han S, Kelsoe G, Howard RG, Rothstein TL, Kremmer E, Rosen FS, Carroll MC. Regulation of the B cell response to T-dependent antigens by classical pathway complement. J Immunol 1996;157(2):549-56.

70. Fischer MB, Wolf HM, Hauber I, Eggenbauer H, Thon V, Sasgary M, Eibl MM. Activation via the antigen receptor is impaired in T cells, but not in B cells from patients with common variable immunodeficiency. Eur J Immunol 1996;26(1):231-7.

71. Fleischer B, Morgenthaler J, Tippel G, Kuhfus A, Gieseler U, Stolte M. Zytomegalievirusinduzierte Kolitis bei einem immunkompetenten alten Patienten. Med Klin 2006;101:835-8.

72. Gadola S, Salzer U, Schultz H, Grimbacher B. Adult-onset primary immunodeficiencies. Internist 2004;45(8):912-22.

73. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, Ericson D, Froland SS, Gustafson R, Hammarstrom L, Jacobsen MB, Jonsson E, Moller G, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. Lancet 1995;345(8946):365-9.

74. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. Arch Dis Child 1998;79(1):48-51.

75. Gelfand HM, Holguin AH, Marchetti GE, Feorino PM. A Continuing Surveillance Of Enterovirus Infections In Healthy Children In Six United States Cities. I. Viruses Isolated During 1960 And 1961. Am J Hyg 1963;78:358-75.

76. GFK (Gesellschaft für Konsum-, Markt- und Absatzforschung e.V.). Entwicklung des Stillverhaltens in der Klinik 1974-1982. Eigenverlag, Nürnberg 1983.

77. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Immunol 2007;124(3):294-303.

78. Goldacker S, Warnatz K. Tackling the heterogeneity of CVID. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(6):504-9.

79. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, Chapel HM, Spickett GP, Misbah SA, Smith JL. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. Clin Exp Immunol 2003;134(2):314-20.

80. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993;119(9):924-35.

81. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R, Eibel H, Fischer B, Schaffer AA, Mages HW, Kroczek RA, Peter HH. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. Nat Immunol 2003;4(3):261-8.

82. Grimbacher B, Schaffer AA, Peter HH. The genetics of hypogammaglobulinemia. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4(5):349-58.

83. Gross G. Herpes-simplex-Virusinfektionen. Hautarzt 2004;55:818-30.

84. Groth C, Drager R, Warnatz K, Wolff-Vorbeck G, Schmidt S, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Impaired up-regulation of CD70 and CD86 in naive (CD27-) B cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2002;129(1):133-9.

85. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. Lancet 2000;356(9240):1505-11.

86. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2001;108:475-88.

87. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. Clin Exp Immunol 1994;97 Suppl 1:11-5.

88. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000;120(2):225-31.

89. Hansel TT, Haeney MR, Thompson RA. Primary hypogammaglobulinaemia and arthritis. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;295(6591):174-5.

90. Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. Clinical and immunologic observations in 30 patients. Am J Dis Child 1983;137(9):833-7.

91. Haustein KO, Groneberg D. Tabakabhängigkeit, Gesundheitliche Schäden durch das Rauchen (2. Auflage): Rauchen und Schwangerschaft. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2008:371-410.

92. Herbarth O. Allergien im Kindesalter. Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen lufthygienischen Belastungen und allergischen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2003;46:732-8.

93. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. Am J Med 1976;61(2):221-37.

94. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. Q J Med 1993;86(1):31-42.

95. Hoigne R, Schlumberger HP, Vervloet D et al. Epidemiology of allergic drug reactions. Monogr Allergy 1993;31:147-70.

96. Holm AM, Aukrust P, Aandahl EM, Muller F, Tasken K, Froland SS. Impaired secretion of IL-10 by T cells from patients with common variable immunodeficiency--involvement of protein kinase A type I. J Immunol 2003;170(11):5772-7.

97. Holm AM, Aukrust P, Damas JK, Muller F, Halvorsen B, Froland SS. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. Blood 2005;105(7):2887-90.

98. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, Schlossman SF, Tron F. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. Int Immunol 2001;13(7):871-6.

99. Jaffe JS, Eisenstein E, Sneller MC, Strober W. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. Pediatr Res 1993;33(1 Suppl):S24-7; discussion S7-8.

100. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HW, Jr. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 1997;108(3):477-83.

101. Johnston CL, Webster AD, Taylor-Robinson D, Rapaport G, Hughes GR. Primary late-onset hypogammaglobulinaemia associated with inflammatory polyarthritis and septic arthritis due to Mycoplasma pneumoniae. Ann Rheum Dis 1983;42(1):108-10.

102. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2005;142(1):1-11.

103. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Vuorinen T, Tevola K, Liippo K, Ruuskanen O. Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(4 Pt 1):1199-204.

104. Kanathur N, Byrd RP, Jr., Fields CL, Roy TM. Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. South Med J 2000;93(6):631-3.

105. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, Movahedi M, Fazlollahi MR, Zandieh F, Roohi Z, Abdollahzade S, Salavati A, Kouhi A, Talebpour B, Daryani NE. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. Dig Dis Sci 2007;52(11):2977-83.

106. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF, Thompson RA. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. Lancet 1985;1(8423):263-6.

107. Knuf M, Habermehl P. Varizellen und Varizellenimpfung. Monatsschr Kinderheilkd 2004;152:1015-30.

108. Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2005;116(1):37-41.

109. Koch K. Weltatlas der Allergien. Dtsch Ärztebl 1998;95:1032 -4.

110. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. MRC Immunodeficiency Group. Clin Exp Immunol 1997;108(1):9-13.

111. Kralovicova J, Hammarstrom L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. J Immunol 2003;170(5):2765-75.

112. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, Berner R, Peters A, Boehm T, Plebani A, Quinti I, Carsetti R. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. J Exp Med 2003;197(7):939-45.

113. Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. Semin Gastrointest Dis 1997;8(1):22-32.

114. Lange C, Schenk L, Bergmann R. Verbreitung, Dauer und zeitlicher Trend des Stillens in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KIGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50:624-33.

115. Lauener RP. Allergien: Genetisch determiniertes Schicksal oder durch Umwelteinflüsse bestimmte Krankheit? Monatsschr Kinderheilkd 2003;151(1):17-20.

116. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patientes: a meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998;279:1200-5.

117. Lechner K, Weltermann A, Pabinger I. Adult autoimmune thrombocytopenia: diagnosis and treatment. Wien Klin Wochenschr 2006;118(9-10):255-64.

118. Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR, Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 1993;22(4):252-64.

119. Lopez Granados E, Porpiglia AS, Hogan MB, Matamoros N, Krasovec S, Pignata C, Smith CI, Hammarstrom L, Bjorkander J, Belohradsky BH, Casariego GF, Garcia Rodriguez MC, Conley ME. Clinical and molecular analysis of patients with defects in micro heavy chain gene. J Clin Invest 2002;110(7):1029-35.

120. Losi CG, Silini A, Fiorini C, Soresina A, Meini A, Ferrari S, Notarangelo LD, Lougaris V, Plebani A. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2005;25(5):496-502.

121. Ludwig M, Hoyme U, Weidner W. Rezidivierende Harnwegsinfektionen der Frau. Urologe 2006;45:436-42.

122. Luzi G, Zullo A, Iebba F, Rinaldi V, Sanchez Mete L, Muscaritoli M, Aiuti F. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients. Am J Gastroenterol 2003;98(1):118-21.

123. Marier R, Rodriguez W, Chloupek RJ, Brandt CD, Kim HW, Baltimore RS, Parker CL, Artenstein MS. Coxsackievirus B5 infection and aseptic meningitis in neonates and children. Am J Dis Child 1975;129(3):321-5.

124. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. Ann Intern Med 1997;127(8 Pt 1):613-7.

125. Meffre E, Milili M, Blanco-Betancourt C, Antunes H, Nussenzweig MC, Schiff C. Immunoglobulin heavy chain expression shapes the B cell receptor repertoire in human B cell development. J Clin Invest 2001;108(6):879-86.

126. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T, Bjorkander J, Olsen JH. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. Clin Exp Immunol 2002;130(3):495-500.

127. Merk HF. Allergische Krankheitsbilder - Arzneimittelreaktionen. Dtsch Ärztebl 2001;97:2545-54.

128. Minegishi Y, Coustan-Smith E, Rapalus L, Ersoy F, Campana D, Conley ME. Mutations in Igalpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. J Clin Invest 1999;104(8):1115-21.

129. Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang YH, Cooper MD, Campana D, Conley ME. Mutations in the human lambda5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J Exp Med 1998;187(1):71-7.

130. Minegishi Y, Rohrer J, Coustan-Smith E, Lederman HM, Pappu R, Campana D, Chan AC, Conley ME. An essential role for BLNK in human B cell development. Science 1999;286(5446):1954-7.

131. Moore M. Centers for Disease Control. Enteroviral disease in the United States, 1970-1979. J Infect Dis 1982;146(1):103-8.

132. Moriuchi H, Takayanagi T, Yamasaki S, Yasui M, Mori K, Yanai M, Yanagi T, Tsuji Y. Pernicious anemia in a patient with hypogammaglobulinemia. Acta Paediatr Jpn 1990;32(3):311-4.

133. Mosher DB. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al (eds) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill, New York. 1999:945-1018.

134. Moxon ER. Molecular basis of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. J Infect Dis 1992;165 Suppl 1:S77-81.

135. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. J Immunol 1997;159(12):6236-41.

136. Mullighan CG, Marshall SE, Welsh KI. Mannose binding lectin polymorphisms are associated with early age of disease onset and autoimmunity in common variable immunodeficiency. Scand J Immunol 2000;51(2):111-22.

137. Murphy EL, DeVita D, Liu H, Vittinghoff E, Leung P, Ciccarone DH, Edlin BR. Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users: a case-control study. Clin Infect Dis 2001;33(1):35-40.

138. Neumann G. Masern, Mumps, Röteln (MMR). Gynäkologe 2000;33:583-92.

139. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996;135(4):533-7.

140. Nordoy I, Muller F, Aukrust P, Froland SS. Adhesion molecules in common variable immunodeficiency (CVID)--a decrease in L-selectin-positive T lymphocytes. Clin Exp Immunol 1998;114(2):258-63.

141. North ME, Spickett GP, Allsop J, Webster AD, Farrant J. Defective DNA synthesis by T cells in acquired 'common-variable' hypogammaglobulinaemia on stimulation with mitogens. Clin Exp Immunol 1989;76(1):19-23.

142. North ME, Webster AD, Farrant J. Role of interleukin-2 and interleukin-6 in the mitogen responsiveness of T cells from patients with 'common-variable' hypogammaglobulinaemia. Clin Exp Immunol 1990;81(3):412-6.

143. Ortiz-Urda S, Rappersberger K. New immunosuppressive agents for treating psoriasis. Hautarzt 2003;54(3):230-6.

144. Park JE, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. Eur J Radiol 2005;54(3):359-64.

145. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Tovo PA, de Vries JE. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferate normally upon activation by mitogens. Clin Exp Immunol 1989;78(3):334-40.

146. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debre P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. J Clin Immunol 2003;23(5):385-400.

147. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976;13(4):251-65.

148. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. Am J Med 1984;76(3A):53-60.

149. Pozzi N, Gaetaniello L, Martire B, De Mattia D, Balestrieri B, Cosentini E, Schlossman SF, Duke-Cohan JS, Pignata C. Defective surface expression of attractin on T cells in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2001;123(1):99-104.

150. Prader A. Normales Wachstum und Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Klinische Wochenschrift 1981;59:977-84.

151. Prinz JC. Latest aspects in psoriasis pathogenesis. Hautarzt 2003;54(3):209-14.

152. Prösch S, Reinke P, Volk HD, Krüger DH. Zytomegalievirusinfektionen bei Patienten nach Organtransplantation. Internist 2000;41:1253-62.

153. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, Van T, Ibanez D, Redelmeier D. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. Inflammation 1996;20(4):353-9.

154. Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova JL, Smith CI, Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. J Pediatr 1999;134(5):589-96.

155. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2007;27(3):308-16.

156. Rayner CF, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. J Antimicrob Chemother 1994;34(1):149-56.

157. Robert-Koch-Institut. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Bundesgesbl 1980;23:313-7.

158. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;1(8541):1075-7.

159. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet 2004;363(9407):465-73.

160. Rump JA, Jahreis A, Schlesier M, Drager R, Melchers I, Peter HH. Possible role of IL-2 deficiency for hypogammaglobulinaemia in patients with common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol 1992;89(2):204-10.

161. Saiki O, Ralph P, Cunningham-Rundles C, Good RA. Three distinct stages of B-cell defects in common varied immunodeficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79(19):6008-12.

162. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW, 3rd. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. Jama 2003;290(13):1749-56.

163. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarstrom Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, Peter HH, Rockstroh JK, Schneider P, Schaffer AA, Hammarstrom L, Grimbacher B. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. Nat Genet 2005;37(8):820-8.

164. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. Semin Immunol 2006;18(6):337-46.

165. Salzer U, Grimbacher B. TACItly changing tunes: farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(6):496-503.

166. Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, Holm A, Franco JL, Plebani A, Hammarstrom L, Skrabl A, Schwinger W, Grimbacher B. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2004;113(3):234-40.

167. Samuelson A, Borrelli S, Gustafson R, Hammarstrom L, Smith CI, Jonasson J, Lindberg AA. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolates from the respiratory tract

of patients with primary antibody deficiencies: evidence for persistent colonizations. Scand J Infect Dis 1995;27(4):303-13.

168. Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. Am J Surg Pathol 1992;16(12):1170-82.

169. Schäfer T. Epidemiologie der Nahrungsmittelallergie in Europa. Ernährung - Wissenschaft und Praxis 2008;2.

170. Schäfer T, Breuer K. Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien. Hautarzt 2003;54:112-20.

171. Schaffer FM, Palermos J, Zhu ZB, Barger BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86(20):8015-9.

172. Schejbel L, Marquart H, Andersen V, Permin H, Andersen P, Svejgaard A, Barington T. Deficiency of somatic hypermutation of immunoglobulin G transcripts is a better predictor of severe respiratory tract infections than lack of memory B cells in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2005;25(4):392-403.

173. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50(5-6):701-10.

174. Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis 2001;32(10):1481-6.

175. Schmitt CP. Keimspektrum und Resistenzlage bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2007;155:228-33.

176. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.). Die Geburtshilfe (3. Auflage): Beratungsgrundlagen zur Lebensführung in der Schwangerschaft. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006:199-218.

177. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.). Die Geburtshilfe (3. Auflage): Frühgeburt: Pränatale und intrapartale Aspekte. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006:461-95.

178. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.). Die Geburtshilfe (3. Auflage): Pathologische Geburt. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006:703-44.

179. Schroeder HW, Jr. Genetics of IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Rev Allergy Immunol 2000;19(2):127-40.

180. Scott-Taylor TH, Green MR, Eren E, Webster AD. Monocyte derived dendritic cell responses in common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol 2004;138(3):484-90.

181. Siewert E, Geier A, Dietrich CG. Akutes mononukleoseähnliches Krankheitsbild durch Infektion mit dem Zytomegalievirus bei Immunkompetenz. Med Klin 2004;99:154-61.

182. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. Am J Med Sci 2001;321(1):42-8.

183. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. J Immunol 1990;144(10):3762-9.

184. Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. Ann Intern Med 1993;118(9):720-30.

185. Sordet C, Cantagrel A, Schaeverbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. Joint Bone Spine 2005;72(6):503-14.

186. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Allergy 2001;31(4):536-42.

187. Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang JG, Morgan L, Webster AD. Common variable immunodeficiency: how many diseases? Immunol Today 1997;18(7):325-8.

188. Spickett GP, Webster AD, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. Immunodefic Rev 1990;2(3):199-219.

189. Steuer A, Franz A, Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD, Hughes GR. Common variable immunodeficiency presenting as a *Mycoplasma hominis* septic arthritis. J Infect 1996;33(3):235-7.

190. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, Sawyer MH. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. Ann Intern Med 1988;108(2):221-37.

191. Striessnig J, Legat F. Pharmakotherapie, Arzneimittelallergie, 13. Auflage. Springer-Lehrbuch 2007;544-60.

192. Strober W, Chua K. Common variable immunodeficiency. Clin Rev Allergy Immunol 2000;19(2):157-81.

193. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 1991;88(1):96-104.

194. Teahon K, Webster AD, Price AB, Weston J, Bjarnason I. Studies on the enteropathy associated with primary hypogammaglobulinaemia. Gut 1994;35(9):1244-9.

195. Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HH. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. Lancet 1993;342(8884):1432-3.

196. Thon V, Eggenbauer H, Wolf HM, Fischer MB, Litzman J, Lokaj J, Eibl MM. Antigen presentation by common variable immunodeficiency (CVID) B cells and monocytes is unimpaired. Clin Exp Immunol 1997;108(1):1-8.

197. Tilgen W, Dill-Müller D, Koch P, Reinhold U. Dermatologie, Empfehlungen zur Patienteninformation, Steinkopff Verlag. 2005.

198. Tischer A, Siedler A, Santibanez S, Grüber A, Rasch G. Sind Masern in Deutschland noch ein Problem? Monatsschr Kinderheilkd 2002;150:1077-86.

199. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, Ooi GC, Amitani R, Tanaka E. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. Eur Respir J 1999;13(2):361-4.

200. Tulloch LG. Nasal carriage in staphylococcal skin infections. Br Med J 1954;2(4893):912-3.

201. Twomey JJ, Jordan PH, Jarrold T, Trubowitz S, Ritz ND, Conn HO. The syndrome of immunoglobulin deficiency and pernicious anemia. A study of ten cases. Am J Med 1969;47(3):340-50.

202. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castano D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patino PJ, van Dongen JJ, Franco JL. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. N Engl J Med 2006;354(18):1901-12.

203. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. Clin Exp Allergy 1998;28(5):45-50.

204. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarstrom L, Webster AD. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. J Immunol 2000;164(8):4408-16.

205. Wahn U, Wahn V. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugenalter, Erkrankungen des Immunsystems. Springer-Lehrbuch 2007:250-6.

206. Wahn U, Wichmann HE. Spezialbericht Allergien. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Statistisches Bundesamt (Hrsg.) Metzer und Poeschel, Stuttgart. 2000.

207. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). J Autoimmun 2005;25(1):57-62.

208. Wang J, Rodriguez-Davalos M, Levi G, Sauter B, Gondolesi GE, Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency presenting with a large abdominal mass. J Allergy Clin Immunol 2005;115(6):1318-20.

209. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabl-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, van Dongen JJ, Orlowska-Volk M, Knoth R, Durandy A, Draeger R, Schlesier M, Peter HH, Grimbacher B. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. Blood 2006;107(8):3045-52.

210. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schlesier M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. Blood 2002;99(5):1544-51.

211. Warnatz K, Peter HH. Immune defects and autoimmunity. Internist 2003;44(2):154-64.

212. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. Am J Surg Pathol 1996;20(10):1240-52.

213. Webster AD, Loewi G, Dourmashkin RD, Golding DN, Ward DJ, Asherson GL. Polyarthritis in adults with hypogammaglobulinaemia and its rapid response to immunoglobulin treatment. Br Med J 1976;1(6021):1314-6.

214. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, Jacobs R, Jones J,

Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood 2008;111(1):77-85.

215. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, Bates CA, Ellison MC, Serls AE, Brown KK, Routes JM. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. J Exp Med 2005;202(4):479-84.

216. Wilfert CM, Lauer BA, Cohen M, Costenbader ML, Myers E. An epidemic of echovirus 18 meningitis. J Infect Dis 1975;131(1):75-8.

217. Windorfer A, Feil F. Der Kampf gegen Poliomyelitis - die Ausrottung einer Zivilisationsseuche. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2000;43:2-6.

218. Winkelstein JA, Moxon ER. The role of complement in the host's defense against *Haemophilus influenzae*. J Infect Dis 1992;165 Suppl 1:S62-5.

219. Wright PE, Sears DA. Hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. South Med J 1987;80(2):243-6.

220. Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E, Buckley RH, Trubel H, Pachman LM, Kitchingman GR, Campana D, Rohrer J, Conley ME. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia. N Engl J Med 1996;335(20):1486-93.

221. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. Lancet 1994;343:1127-30.

222. Zhang JG, Morgan L, Spickett GP. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. Clin Exp Immunol 1996;104(2):275-9.

VIII. ANHANG

Liebe Patientin, lieber Patient,

im Rahmen einer klinisch-genetischen Untersuchung zum Thema „CVID - Variabler Immundefekt“ führen wir eine telefonische Patientenbefragung durch.
Ziel der Befragung ist es, weitere Erkenntnisse zum Verständnis dieses Krankheitsbildes zu gewinnen und eventuell neue Behandlungsmöglichkeiten abzuleiten.
Die Fragen beziehen sich auf Themen wie *kindliche Entwicklung, Infektionen, evtl. Allergien und Frage nach anderen betroffenen Familienmitgliedern.*
Die Befragung wird gleichzeitig von verschiedenen Immunologischen Zentren in Deutschland, Europa und den Vereinigten Staaten bei anderen Patienten durchgeführt. Die erhaltenen Informationen unterliegen selbstverständlich dem Datenschutz und werden ausschließlich in anonymisierter Form ausgewertet. Lediglich in unserem Zentrum, das bei Ihnen die Diagnostik und ggf. die Behandlung eingeleitet hat, werden die Daten personenbezogen dokumentiert.
Da es sich nicht um ein „kommerzielles“, sondern ein rein wissenschaftliches Projekt handelt, können wir Ihnen für Ihre Mitarbeit keine Entschädigung anbieten. Auch können wir Ihnen keinen direkten persönlichen gesundheitlichen Vorteil aus der Untersuchung versprechen. Ihr Beitrag wird aber in jedem Fall helfen, Ihre Erkrankung langfristig besser verstehen und behandeln zu können. Über Ihre Teilnahme würden wir uns sehr freuen.
Wir werden versuchen, Sie in den nächsten Tagen telefonisch zu erreichen. Bei Rückfragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gern zur Verfügung. Wir möchten vorschlagen, dass Sie uns Ihre Fragen zunächst per Fax zusenden (089/5160-4928); wir rufen gerne zurück.

Mit bestem Dank und freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky Dr. med. S. Urschel Fr. cand. med. L. Kayikci

P.S. Mit gleichem Schreiben haben wir Ihren Hausarzt unterrichtet.

VARIABLER IMMUNDEFEKT
(COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY SYNDROME)

Klinischer Erhebungsbogen

Datum der Evaluation: _____

Nummer des Index- Patienten: _____

Initialen des Index- Patienten: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐

Nationalität/ Herkunft: _____

Zeitpunkt der Erstdiagnose: _____

Zeit klinischer Auffälligkeit bis zur ED: _____

Pat. verstorben: ja ☐ nein ☐

wenn ja, am: _____

weitere betroffene Familienmitglieder: ja ☐ nein ☐

Kennbuchstaben der betroffenen Familienmitglieder: ☐ ☐ ☐ ☐

Manifestation:

CVID	☐	☐	☐	☐
IgA- Mangel	☐	☐	☐	☐
Autoimmunerkrankung	☐	☐	☐	☐
Allergien	☐	☐	☐	☐
sonstige Erkrankungen (s. Bogen)	☐	☐	☐	☐

Geschlecht: männl. 1 / weibl. 2 ☐ ☐ ☐ ☐

Geburtsdatum: ☐_____ ☐_____ ☐_____ ☐_____

Verwandschaftsverhältnis zum Index- Pat.: _____

Stammbaum:

I. ANAMNESE

SCHWANGERSCHAFT / FRÜHKINDHEIT / ENTWICKLUNG:

bes. pränatale Ereignisse: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

wenn ja, welche: _____

_____

Medikamenteneinnahme

-während der Schwangerschaft: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

wenn ja, welche: _____

wie lange: _____

-während der Stillzeit: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

wenn ja, welche: _____

wie lange: _____

Ausschläge im Neugeborenen- Alter: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

wenn ja, wann: _____

Lokalisation: _____

Aussehen: _____

Behandlung: ☐ ☐

wenn ja, womit: _____

Wachstum/ Frühkindl. Entwicklung: normal ☐ verzögert ☐

sonstiges: _____

_____

_____

_____

Übersicht manifester Erkrankungen: vorhanden ja ☐ nein ☐

wenn ja, welche: _____
& Zeitpunkt der Erstdiagnose

_____

_____

_____

Bestehen Allergien für:

	ja	nein
- NAHRUNGSMITTEL (z.B. Milch & -produkte, Getreideprodukte, Hülsenfrüchte…)	☐	☐

wenn ja, gegen was: _____

Erstdiagnose: _____

- MEDIKAMENTE ☐ ☐

wenn ja, gegen was: _____

Erstmanifestation: _____

- TIEREPITHEL (zB. Katze, Hund, Meerschw. …) ☐ ☐

Erstmanifestation: _____

- HAUSSTAUBMILBEN ☐ ☐

Erstmanifestation: _____

- POLLEN (zB. Gräser, Roggen, Frühblüher…) ☐ ☐

Erstmanifestation: _____

- KONTAKTSTOFFE (zB. Nickel, Chrom, Metalle…) ☐ ☐

Erstmanifestation: _____

-ARBEITSSTOFFE (zB. Mehl, Holz) ☐ ☐

Erstmanifestation: _____

Manifestation als:

- ☐ Rhinitis allergica
- ☐ Asthma bronchiale
- ☐ atopisches Hautekzem
- ☐ allergische Urticaria
- ☐ allergische Konjunktivitis
- ☐ Magen- Darm- Trakt (Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Malabsorption)
- ☐ Anaphylaxie
- ☐ sonstige

_____

_____

Bestand jemals ein Ekzem (unabhängig von der Genese) ☐ ☐

wenn ja, wann: _____

Lokalisation: _____

II. INFEKTIONEN:

- SINUSITIS: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- OTITIS MEDIA: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- BRONCHITIS: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

BESTEHEN BRONCHIEKTASEN ja ☐ nein ☐

- PNEUMONIEN: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- HAUTINFEKTIONEN: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- GASTROINTESTINALE INFEKTIONEN: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- DENTALABSZESSE: ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- PILZINFEKTE (einschl. oraler Candidiasis) : ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- PARASITENINFEKTIONEN (zB. Lambliasis) ja ☐ nein ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Jahre

Erreger: _____

Therapien: _____

- TUBERCULOSE: ja ☐ nein ☐

wenn ja, atypisch: ☐ ☐

wann: _____ Lokalisation: _____

Therapie: _____

- SONSTIGE SIGNIFIKANTE INFEKTIONEN: ja ☐ nein ☐

Art: _____

wann: _____

Lokalisation: _____

Erreger: _____

Therapie: _____

VIRUSINFEKTIONEN:

- INFEKTIÖSE MONONUKLEOSE: ja ☐ nein ☐

wann: _____

Therapie: _____

prolongiert: ☐ ☐

„chronic fatigue": ☐ ☐

mit Hepatosplenomegalie: ☐ ☐

- HERPES SIMPLEX: ☐ ☐

HERPES ZOSTER: ☐ ☐

Häufigkeit: 0 ☐ < 3 ☐ >3 ☐ chron. ☐

über: _____ Tage / Wochen / Monate

Lokalisation: _____

Therapien: _____

- ENTEROVIRALE INFEKTE: ja ☐ nein ☐

wann: _____

Therapie: _____

- ANDERE VIRALE INFEKTIONEN: (z.B. CMV, Adenoviren) ja ☐ nein ☐

_____

wann: _____

Erreger: _____

Therapie: _____

II. AUTOIMMUNERKRANKUNGEN:

	ja	nein
vorhanden:	☐	☐
- HÄMOLYT. ANÄMIE:	☐	☐
- VITILIGO:	☐	☐
- ARTHRITIS:	☐	☐
- VASCULITIS:	☐	☐
- KOLLAGENOSEN:	☐	☐
- DIABETES MELLITUS:	☐	☐
- HAUTERKRANKUNGEN: (z.B. Psoriasis, Pemphigus..)	☐	☐
- NIERENERKRANKUNG:	☐	☐
- NEUROLOGISCHE ERKR: (z.B. Polyneuropathie, GBS, MS)	☐	☐
- SONSTIGE (siehe unten):	☐	☐

DETAILS DER AUTOIMMUNERKRANKUNG:

Diagnose: _____

Betroffene Organe / System: _____

bekannt seit: _____

Symptomatik: _____

_____

_____

Therapien:

_____

_____

_____

	ja	nein
Besteht eine Splenomegalie:	☐	☐
wenn ja, Splenektomie durchgeführt:	☐	☐
Besteht eine Hepatomegalie:	☐	☐
Besteht eine Lymphknotenvergrößerung:	☐	☐
wenn ja, diffus vergrößert:	☐	☐
wenn ja, persistierend vergrößert:	☐	☐

	ja	nein
CHIRURGISCHE EINGRIFFE:	☐	☐

wann: _____

welche OP: _____

	ja	nein
MALIGNE TUMORE:	☐	☐

(zB. Gastrointestinale Tumore, Lymphome)

_____

Erstdiagnose: _____

Therapie: _____

MEDIKAMENTE IN DER VORGESCHICHTE:
(z.B. Antikonvulsiva, Neuroleptika, Antibiotika, Immunmodulierende Medikamente, Corticoide, etc.)

_____

_____

_____

_____

IV. KÖRPERLICHER BEFUND:

	DATUM	DATUM
- bei Therapiebeginn: _____	- bei Evaluationerh.: _____	
Körpergröße:	_____	_____
Körpergewicht:	_____	_____

- Besteht Kleinwuchs: (ggf. Wachstumskurve beilegen) ☐ ☐

wenn ja, ☐ Knochenalterdiskrepanz

☐ IgF1/ Wachstumhormon etc.

☐ sonstiges: _____

	ja	nein
- Bestehen dysmorpholog. Stigmata:	☐	☐

wenn ja, welche:

_____

_____

- Zuordnung zu bekanntem Syndrom ? _____

- Besteht Mikrozephalie: ☐ ☐

V. THERAPIE DES CVID:

	ja	nein
- Ig- Substitutionstherapie:	☐	☐

- Beginn: _____

Aplikationsart: i.v. ☐ s.c. ☐

	ja	nein
- gab es Pausen:	☐	☐

- Intervall: _____

- Menge der Immunglobuline / Intervall:

- zu Beginn der Therapie: _____

_____

_____ g/ kg KG

- bei Evaluationserhebung: _____

_____

_____ g/ kg KG

Angestrebter IgG- Spiegel erreicht ?

	ja	nein
trough (400 mg/dl)	☐	☐
Normal (600- 800 mg/dl)	☐	☐

VI. LABORBEFUNDE (vor Beginn der Therapie):

Datum:

Gesamt IgG: _____ mg/ dl

IgG- Subklassen: IgG1: _____ mg/ dl

IgG2: _____ mg/ dl

IgG3: _____ mg/ dl

IgG4: _____ mg/ dl

IgA: _____ mg/ dl

IgM: _____ mg/ dl

IgE: _____ IU/ ml

IgD: _____ IU/ ml

Gesamtprotein: _____ g/ l

Kappa- Leichtketten: _____

Lambda- Leichtketten: _____

Bryant- Klasse: _____

DIFFERENTIALBLUTBILD:

	ja	nein
Anämie ?	☐	☐
Thrombopenie ?:	☐	☐

Granulos: - Neutros: _____

- Basos: _____

- Eosinos: _____

Monozyten: _____

	%	abs / µl
T-Zellen (CD3+):	_____	_____
CD4+ :	_____	_____
CD8+ :	_____	_____
B- Zellen (CD 19):	_____	_____
NK- Zellen (CD 16):	_____	_____

AUTOANTIKÖRPER:

- ANA: ☐ _____
- ANCA: ☐ _____
- Coombs AK: ☐ _____
- Thrombo AK: ☐ _____
- MAPA (Magenparietalzell- AK) ☐ _____
- Andere ☐ welche: _____

SEROLOGIE:

		pos.	Titer	neg.	Titer	DATUM
- Epstein Barr Virus	VCA IgM:	☐	_____	☐	_____	_____
	VCA IgG:	☐	_____	☐	_____	_____
	EA IgM	☐	_____	☐	_____	_____
	EA IgG	☐	_____	☐	_____	_____
	Anti EBNA	☐	_____	☐	_____	_____
- CMV:	IgG	☐	_____	☐	_____	_____
	IgM	☐	_____	☐	_____	_____
- Adenoviren	IgG	☐	_____	☐	_____	_____
	IgM	☐	_____	☐	_____	_____
- Enteroviren	IgG	☐	_____	☐	_____	_____
	IgM	☐	_____	☐	_____	_____
- HIV:	IgG	☐	_____	☐	_____	_____
	IgM	☐	_____	☐	_____	_____

PCR- DIAGNOSTIK:

	pos	neg	DATUM
- HIV	☐	☐	_____
- HBV	☐	☐	_____
- HCV	☐	☐	_____

SONSTIGE AUFFÄLLIGE INFEKTIOLOGISCHE DIAGNOSTIK:

1. ERREGER:

SEROLOGIE:

PCR, DIREKTNACHWEISS:

2. ERREGER:

SEROLOGIE:

PCR, DIREKTNACHWEISS:

VII. HISTOPATHOLOGISCHE & PATHOLOG. BEFUNDE (nach bildgebender & endoskop. Diagnostik):

Betroffenes Organ/ System: _____

Methode: _____

Befund: _____

_____

_____

Betroffenes Organ/ System: _____

Methode: _____

Befund: _____

_____

Betroffenes Organ/ System: _____

Methode: _____

Befund: _____

_____

_____

VIII. Sonstige Ergänzungen:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

IX. DANKSAGUNG

Ich danke allen, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky für die Überlassung der interessanten Aufgabenstellung bedanken, sowie für sein Engagement bei der Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. S. Urschel danke ich für seine unermüdliche Kooperationsbereitschaft, für alle Anregungen und hilfreichen Diskussionen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Hasford und Dr. biol. hum. M. Pfirrmann vom IBE in Großhadern danke ich für die außerordentlich freundliche Beratung in statistischen Fragen.

Desweiteren danke ich den Ärzten und Krankenschwestern der Immundefektambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital für die freundliche Unterstützung.

Den Patienten, ihren Angehörigen und ihren betreunden Ärzten möchte ich für ihre Teilnahme und die freundliche Überlassung von Patientenunterlagen danken.

Auch bei meinen Eltern und allen meinen fünf Geschwistern, die mich jederzeit selbstverständlich unterstützt haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

X. LEBENSLAUF

Name:	Lale Kayikci
Geburtsdatum:	02.12.1976
Geburtsort:	Mühlacker, Baden-Württemberg
Eltern:	Kemal Kayikci, Facharbeiter
	Seker Kayikci, Hausfrau
1983 – 1987	Grundschule Mühlacker
1987 – 1989	Mörike Realschule Mühlacker
1989 – 1997	Theodor-Heuss-Gymnasium Mühlacker
	Abitur im Juni 1997, Erhalt des Scheffelpreises (für die beste Leistung im Fach Deutsch beim Abitur)
11/1997 – 04/2004	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
8/1999	Ärztliche Vorprüfung
8/2000	I. Staatsexamen
3/2003	II. Staatsexamen
	Praktisches Jahr im Städtischen Krankenhaus Rosenheim (Chirurgie), im Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach (Innere Medizin) und in der I. Frauenklinik der Universität München (Gynäkologie und Geburtshilfe)
14.04.2004	III. Staatsexamen
15. - 30.09.2004	AIP im Fach Innere Medizin im Klinikum Pforzheim
	Chefarzt Prof. Dr. med. L. Theilmann
seit 01.10.2004	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik II im Klinikum Pforzheim