Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Christoph Klein

DOCK8-Defizienz:

Klinischer und immunologischer Phänotyp

und Therapieoptionen

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

vorgelegt von
Susanne Eva Aydin

aus
München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Albert
Mitberichterstatter:	PD Dr. Markus Pfirrmann PD Dr. Christian Kellner Prof. Dr. Nikolaus Plesnila
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2021

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung: Was ist die DOCK8-Defizienz? 4
Das „Hyper-IgE-Syndrom“ (HIES) 4
Pathologie der DOCK8-Defizienz 5
Aktueller Forschungsstand und Beitrag dieser Arbeit 5
II. Methodik 7
Einschlusskriterien 7
Definitionen 7
Statistische Auswertung 8
Datenerhebung 8
III. Resultate 10
Resultate der Phänotypisierungsstudie 10
Patientenkollektiv 10
Klinischer Phänotyp 10
Immunologischer Phänotyp 16
Therapie und Prophylaxe 19
Natürlicher Krankheitsverlauf 21
Resultate der Studie zur Stammzelltransplantation 23
Patientenkollektiv 23
Transplantationsdetails 23
Überleben 25
Todesursache 29
Virusreaktivierung 29
Graft versus Host Disease (GvHD) 30
Engraftment und Chimärismus 30
Symptomfreiheit nach Stammzelltransplantation 32
IV. Diskussion 35
Zusammenfassung 40
Literaturverzeichnis 42
Appendix 47
Danksagung 51

DOCK8	dedicator of cytokinesis 8; DOCK8-Defizienz
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
MSD	matched sibling donor; passender Geschwisterspender
MFD	matched family donor; passender Familienspender
MUD	matched unrelated donor; passender Fremdspender
MMFD	mismatched family donor; teilweise passender Familienspender
UCB	umbilical cord blood; Nabelschnurblut
PBSC	peripheral blood stem cells; periphere Blutstammzellen
SCID	severe combined immunodeficiency; schwerer kombinierter Immundefekt
GvHD	Graft versus Host Disease; Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
VZV	varicella-zoster virus; Varizella-Zoster-Virus
EBV	Epstein-Barr virus; Epstein-Barr-Virus
CMV	cytomegalovirus; Zytomegalievirus
HSV	herpes simplex viruses; Herpes-simplex-Viren
HPV	human papillomaviruses; humane Papillomaviren
AIHA	autoimmune hemolytic anemia; autoimmunhämolytische Anämie
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy; progressive multifokale Leukenzephalopathie
FACS	fluorescence-activated cell sorting; Durchflusszytometrie
Patient	das in dieser Arbeit verwendetete generische Maskulinum bezieht sich sowohl auf Patientinnen als auch auf Patienten

I. Einleitung: Was ist die DOCK8-Defizienz?

„Da fuhr der Satan aus vom Angesicht des HERRN und schlug Hiob mit bösen Schwären von der Fußsohle an bis auf seinen Scheitel“ (1)

Bei der DOCK8-Defizienz handelt es sich um eine seltene angeborene (primäre) Immundefekterkrankung. Die erste Beschreibung des Krankheitsphänotyps, zu dem die DOCK8-Defizienz gehört – zu diesem Zeitpunkt noch nicht als eigenständige Erkrankung erkannt – geht auf das Jahr 1966 durch Davis et al zurück (2): Hier wurden zwei Mädchen beschrieben, die unter Abszessen, Ekzemen und einer chronischen Lungenerkrankung litten. Dieses Zusammentreffen an Symptomen wird nach der namensgebenden Bibelstelle Hiob 2,7 als „Job‘s syndrome“ bezeichnet (1).

Eine weitere Charakterisierung dieses Phänotyps erfolgte durch die Publikation von Buckley et al (3), die bei ihren Patienten zusätzlich ein deutlich erhöhtes Immunglobulin E (IgE) feststellten, welches zu einem Nomenklaturwechsel hin zum „Hyper-IgE-Syndrom“ führte, mit der alternativen Bezeichnung Buckley-Syndrom (nach der Erstautorin Rebecca Hatcher Buckley).

Das „Hyper-IgE-Syndrom“ (HIES)

Anfang der 1970er Jahre lagen nur vereinzelte Fallbeschreibungen vor, aber es ergaben sich aus diesen und aus den im Laufe der nächsten Jahre folgenden Beschreibungen Hinweise darauf, dass es sich bei dem von Buckley beschriebenen Symptomkomplex um eine autosomal dominante Erkrankung handelt (4). Dies bestätigte sich dann 2007, als heterozygote, loss-of-function Mutationen im *STAT3* („signal transducer and activator of transcription 3“) Gen als krankheitsverursachend identifiziert wurden (5-7). Bei dem bis dahin bestehenden Patientenkollektiv mit einem zellulären Immundefekt, der zu beschriebenen Hautveränderung führte, zeigte sich jedoch eine Untergruppe, die zwar das eponyme erhöhte IgE aufwies und damit in die Gruppe der Hyper-IgE-Syndrome fiel, die aber nicht die hierfür typischen Skelettveränderungen aufwies, d.h. primär Skoliose und Fehlstellungen im Gebiss (8). Auch schien in dieser Untergruppe eine autosomal rezessive Vererbung zu Grunde zu liegen (8). Im Jahr 2009 gelang dann der Nachweis, dass biallelische Mutationen im *DOCK8*

(„dedicator of cytokinesis 8“) Gen für die autosomal rezessive Variante des Hyper-IgE-Syndroms verursachend sind (9, 10).

An dieser Stelle soll im Sinne der Vollständigkeit auf eine weitere relativ neu identifizierte Untergruppe des Hyper-IgE-Syndroms verwiesen werden, die durch Mutationen im „phosphoacetylglucosamine mutase 3“ (*PGM3*) Gen verursacht wird, die erst 2014 publiziert wurde und die zusätzlich mit neurologischen Symptomen einhergeht (11).

Pathologie der DOCK8-Defizienz

Als der namensgebende Gendefekt der DOCK8-Defizienz 2009/2010 durch Engelhardt und Su beschrieben worden war (10, 12), wurde konzertiert versucht, die Pathophysiologie dieser Erkrankung besser zu verstehen. Es zeigten sich zu diesem Zeitpunkt Hinweise, dass vor allem die B-Zellen, NK-Zellen („natürliche Killerzellen“) und verschiedene T-Zell Untergruppen – hier im Besonderem die CD8 T-Zellen (13-16) – der DOCK8-Patienten nur eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit zeigen. Insbesondere die Zahl der NK-Zellen ist reduziert und verbliebene Zellen sind in ihrer Funktion eingeschränkt (16). Zusammenfassend ist DOCK8 notwendig für die Funktion der NK-Zellen, sowie für die Entwicklung plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs). Der Phänotyp, der sich aus dem hier geschilderten Gendefekt ergibt, wird in den Abschnitten Klinischer Phänotyp und Immunologischer Phänotyp auf Basis der Ergebnisse unserer multizentrischen Studie näher beschrieben.

Aktueller Forschungsstand und Beitrag dieser Arbeit

Da es sich bei der DOCK8-Defizienz um eine molekulargenetisch erst 2009 neu definierte Krankheitsentität handelt (10), gab es in den Jahren danach zunächst vereinzelte oder auf einzelne Teilbereiche beschränkte Publikationen, die sich mit der Pathophysiologie, den assoziierten Hauterkrankungen und Stammzelltransplantationen einzelner Patienten oder kleinerer Kollektive von insgesamt 57 Patienten mit dieser Erkrankung befassten (9, 10, 17-25). Nicht nur zur exakten Charakterisierung des Phänotyps, sondern auch zu den Therapieoptionen und deren Wirksamkeit existierten bis dato keine ausreichenden und systematischen Daten (13, 26, 27). Basierend auf den genannten und ähnlichen

Veröffentlichungen zeichnete sich die Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapie dieser Erkrankung ab (17-20, 28, 29).

Das Ziel meiner Arbeiten, die in dieser Dissertation zusammengefasst sind, war es, ein umfassenderes Bild der DOCK8-Defizienz zu zeichnen, welches sowohl dem klinischen und immunologischen Erscheinungsbild Rechnung trägt, als auch den Verlauf und die aktuellen Therapieoptionen dieser Erkrankung umfasst und diese Erkenntnisse auf die Datenerhebung eines großen, systematisch erfassten Patientenkollektivs begründet. Eine solche systematische Erfassung ist ein wichtiger Beitrag zur frühzeitigen Erkennung und bestmöglichen Therapie sehr seltener Erkrankungen wie der DOCK8-Defizienz, da prospektive Erhebungen aufgrund der Seltenheit in der Regel nicht durchführbar sind. Die standardisierte Erfassung von Symptomen und Therapieentscheidungen erlaubt eine über den Vergleich heterogener Minikollektive und Einzelfälle hinausgehende Charakterisierung, die als Anhaltspunkt und Basis für weiterführende Forschung als auch für klinische Therapieentscheidungen dienen kann.

Diese Arbeit basiert wesentlich und in weiten Teilen auf zwei publizierten Artikeln aus den Jahren 2015 und 2018 (30, 31) (jeweils Erstautorin Susanne Aydin, Letztautor Michael Albert). Die Sammlung und Auswertung der Daten, sowie die Erstellung der Manuskripte erfolgte durch Susanne Aydin und Michael Albert; die weiteren Co-Autoren stellten die Daten über die jeweiligen Patienten zur Verfügung, an deren Therapie sie beteiligt waren. Alle im Folgenden genannten quantitativen und qualitativen Angaben sind, sofern keine anderweitige Quelle genannt wird, aus den o.g. Artikeln (30, 31) entnommen. Diese Arbeit stellt in Abschnitt II die Methodik beider Studien zur Datenerhebung vor, in Abschnitt III die Resultate der Studien, sowie die zusammenfassende Diskussion in Abschnitt III.

II. Methodik

Einschlusskriterien

Diese Dissertation basiert auf zwei retrospektiven, multizentrischen Studien, deren Datenerhebung mittels eines Fragebogens erfolgte. Einschlusskriterium war für beide Studien der Nachweis einer Mutation oder Deletion im *DOCK8*-Gen, sowie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen, so dass am Ende 136 Patienten in die Phänotypisierungsstudie aufgenommen werden konnten (30), sowie 81 Patienten in die Stammzelltransplantationsstudie (31).

Bei Patienten die im Verlauf eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, wurde das Transplantationsdatum als letztes Follow-up Datum für die Phänotypanalyse gewertet, um den natürlichen Krankheitsverlauf akkurat darstellen zu können und diesen nicht durch Effekte der durchgeführten Intervention (Stammzelltransplantation) zu verfälschen.

Definitionen

Als „lebensbedrohliche Infektionen“ wurden Sepsis und Meningitis gewertet, sowie Pneumonien, welche einen Krankenhausaufenthalt einschließlich Sauerstoffbedarfs bzw. einer Beatmung erforderlich machten. Als „lebensbedrohliches Ereignis“ zählten eine Gruppe zerebraler Ereignisse (Infarkt, Vaskulitis und Enzephalitis), maligne Tumore, sowie alle zum Tod des Patienten führenden Ereignisse. Bei mehreren Ereignissen derselben Kategorie wurde immer das chronologisch erste für die Auswertung verwendet. Gedeihstörungen (engl.: „failure to thrive“) wurden definiert als Körpergewicht und/oder Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile der Alterskohorte (32).

Die akute Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) wurde nach den modifizierten Glucksberg Kriterien klassifiziert (33), die chronische GvHD in eines von drei Stadien nach der NIH-Klassifikation (34).

Des Weiteren wurde nach frühen und späten Komplikationen unterschieden, definiert als ein Eintreten vor, respektive nach 100 Tagen post-Transplantation.

Die Einordnung des Schweregrades einer Infektion erfolgte anhand folgender Definition: Als schwere Infektion (engl. „severe infection“) wurden eine Infektion mit einhergehender Sepsis, eine Meningitis, sowie eine Pneumonie die im Verlauf einer Sauerstoffsupplementation bedurfte, gewertet.

Statistische Auswertung

Der Log Rank Test, durchgeführt mit der Software Prism[1], wurde benutzt um die Kaplan Meier Überlebenskurven und die kumulative Inzidenzraten zu vergleichen. Kumulative Inzidenzraten mit Risikoanpassung für andere Faktoren und Subgruppenanalysen wurden mit der Statistiksoftware R berechnet, mit der Methodik von Gray et al (35, 36). Dadurch wird sichergestellt, dass z.B. bei der Risikoermittlung für Gruppen von Ereignissen jeweils das korrekte Kollektiv zur Risikoberechnung herangezogen wird („# at risk“ in Abbildungen 2-3). Da die vorliegenden schwerwiegenden Ereignisse nicht auf krankheitsfremde externe Faktoren zurückzuführen waren und sich nicht direkt zeitlich überlappten war keine weitergehende Aufschlüsselung und Hazard-Berechnung durch Cox-Regression und kein Ausschluss krankheitsfremder „competing risks“ notwendig. Es wurde das Zusatzpaket für “Subdistribution Analysis of Competing Risks” (cmprsk) verwendet. Für diese und weitere Analysen mit dem Chi-Quadrat-Test, sowie dessen exakter Fisher-Yates-Testvariante wurde ein p-Wert von $p<0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

Datenerhebung

Die Patientendaten wurden mittels eines pseudonymisierten Fragebogens erhoben, den der behandelnde Arzt auf Basis der Patientenakte des ihm persönlich bekannten Patienten ausfüllte. Um Patientendaten zu erhalten, wurden uns persönlich bekannte Zentren als auch aus Publikationen bekannte Zentren angeschrieben. Zudem konnte zur weiteren Zentrenrekrutierung der elektronische Verteiler („E-Mailverteiler“) der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (37) genutzt werden. Der Fragebogen für die erste Fragenrunde wurde auch auf der Website der European Society for Immunodeficiencies

[1] Prism, GraphPad, La Jolla, CA, USA

(ESID) veröffentlicht (38). Stichtag für den Einschluss der relevanten Patientendaten war der der 31.12.2012, d.h. der Erhebungszeitraum war 2011 bis 2012. Beide Studien wurden bei der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt und erhielten eine Unbedenklichkeitsbescheinigung („waiver of approval“).

Die Fragebögen sind Teil des Anhangs dieser Arbeit.

III. Resultate

Resultate der Phänotypisierungsstudie

Patientenkollektiv

Die 136 eingeschlossenen Patienten teilten sich auf in 75 weibliche und 61 männliche Patienten, entstammend aus 94 Familien mit biallelischen Mutationen oder Deletionen im *DOCK8*-Gen. Das Alter der Patienten beim letzten Follow-up lag im Median bei 11,3 Jahren, wobei der jüngste Patient 1,3 und der älteste 47,7 Jahre alt waren. Insgesamt ergab sich ein Beobachtungszeitraum von 1693 Patientenjahren. Bei 99 Patienten bestand Konsanguinität in der Familie, bei 15 weiteren Patienten ist aufgrund der homozygoten *DOCK8*-Veränderung ein solcher Hintergrund zumindest zu vermuten. Die Patienten stammten aus verschiedenen ethnischen Gruppen, wobei die relative Mehrheit der Patienten mit 38% aus der Türkei stammte, gefolgt von arabischen Ländern mit 27%.

Klinischer Phänotyp

Eine Übersicht der Symptome der Patienten, wie sie von dem behandelnden Arzt im Fragebogen angegeben wurden, findet sich in Tabelle 1.

Die Hauptkennzeichen waren Ekzeme bei nahezu allen Patienten (99%), wobei es sich bei 96% um ein generalisiertes Ekzem handelte, welches in 54% der Fälle als schwer behandelbar eingestuft wurde. Am zweithäufigsten traten wiederkehrende Infektionen der Atemwege auf mit 91%, gefolgt von viralen Infekten mit 81%. Mit 62% war das Herpes Simplex Virus (HSV) am stärksten vertreten, gefolgt von Humanen Papillomaviren (HPV) mit 39%, das Molluscum Contagiosum Virus (Mulloscum) mit 37%, das Varizella Virus (VZV) mit 23%, 20% Epstein-Bar Virus (EPV) und Zytomegalie (CMV) mit 14%. Bei einigen Patienten konnten mehrere Erreger nachgewiesen werden, was die Summe der Prozentzahlen von >100% wiederspiegelt.

Ein weiteres Charakteristikum der DOCK8-Defizienz sind Allergien, die in 71% der Patienten berichtet wurden. Hier stehen besonders die Nahrungsmittelunverträglichkeiten mit 85%, das allergische Asthma mit 54%, sowie die Rhinitis mit 23% im Vordergrund. Für die

Behandlung von DOCK8-Patienten ist zudem relevant, dass eine Anaphylaxie bei 16% der Patienten auftrat und Unverträglichkeiten von Medikamenten bei 9% der Patienten beschrieben waren.

Bei 84 Patienten (62%) zeigten sich Abszesse, die sich vor allem sich auf der Haut befanden (83%), bei 7% aber auch viszeral und bei 5% intrakraniell.

Die mit der DOCK8-Defizienz verbundene Immunschwäche führte zu einer hohen Anzahl an lebensbedrohlichen Infektionen bei etwas mehr als der Hälfte (58%) der Patienten. Diese unterteilten sich in Pneumonien (32%), Sepsis (29%) und zerebrale Infektionen (22%).

Bei der Hälfte der Patienten trat eine Gedeihstörung auf, die bei 78% dieser Patienten sowohl Größe als auch Gewicht betraf. Bronchiektasien konnten bei 44% der Patienten nachgewiesen werden, während Pneumatozelen mit dagegen nur 3% Häufigkeit auftraten. Auffällig war auch eine hohe Anzahl von 10% an nicht infektiösen zerebralen Ergebnissen, wobei hier die Vaskulitis mit 8 von 14 Ereignissen im Vordergrund stand, drei davon waren maligne, sowie 3 einer Enzephalopathie zuzuordnen.

Maligne Erkrankungen traten bei 17% der Patienten auf, im Median im 12. Lebensjahr und betrafen mit 48% vor allem das blutbildende System, gefolgt von 39% epithelialen Ursprungs. Nennenswert ist auch das häufige Auftreten einer sklerosierenden Cholangitis bei 5% der Patienten. Es verbleibt unklar, wie hoch hier der Anteil an Cryptosporidium-assoziierten Cholangitiden ist. Mit 13% sind Autoimmunerkrankungen bei den Patienten vertreten, hier vor allem die Vaskulitis (47%).

Zusammenfassend sind Ekzeme, wiederkehrende Atemwegsinfekte, virale Infektionen vor allem der Haut, sowie Nahrungsmittelallergien die typischen Charakteristika im klinischen Erscheinungsbild der DOCK8-Defizienz.

Symptome		**Betroffene Patienten**	**%**
Ekzem		134/136	99
	generalisiert	128/134	96
	schwer zu behandeln	73/134	54
Wiederkehrende respirat. Infekte		124/136	91
Allergie		97/136	71
	Nahrung	82/97	85
	Asthma	52/97	54
	Rhinitis	22/97	23
	Anaphylaxis	16/97	16
	Medikamente	9/97	9
	Urticaria	3/97	3
	andere	17/97	18
Abszesse		84/136	62
	Haut	70/84	83
	Innere Organe	6/84	7
	interkraniell	4/84	5
	andere	4/84	5
Lebensbedrohliche Infektionen		79/136	58
Organismus	Bakteriell	33/79	42
	Viral	18/79	23
	Fungal	13/79	16
	Protozoen	1/79	1
	unbekannt	14/79	18

Organsystem	Sepsis		23/79	29
	Pneumonie		25/79	32
	Zerebral		17/79	22
	Osteomyelitis		8/79	10
	nicht näher bezeichnet		6/79	8
Gedeihstörung	Gewicht **oder** Größe		67/136	50
	Gewicht **und** Größe		52/67	78
Virale Infektionen			109/135	81
	HSV		68/109	62
	HPV		43/109	39
	Molluscum		40/109	37
	VZV		25/109	23
	EBV		22/109	20
	CMV		15/109	14
	andere		14/109	13
Fungale Infektionen			87/136	64
	Candida		80/87	92
		Mukosa	52/80	65
		Haut	19/80	24
		Nägel	16/80	20
		Systemisch	7/80	9
		andere	6/80	8
	Aspergillus		10/87	11
	andere		8/87	9
sklerosierende Cholangitis			7/136	5

Zerebrales Ereignis		14/136	10
	vaskulär		
	(einschließlich 2 Aneurysmen)	8/14	57
	maligne	3/14	21
	Enzephalopathie	3/14	21
	Hirn- und Sehnerv-Atrophie	1/14	7
Maligner Tumor		23/136	17
	hämatologisch	11/23	48
	epithelial	9/23	39
	andere	5/23	22
Autoimmunität		17/136	13
	Vaskulitis	8/17	47
	AIHA	5/17	29
	Nephropathie	1/17	6
	andere	6/17	35
Bronchiektasien		54/124	44
Pneumatozele		4/134	3
Tod		34/136	25
Todesursache:	Infektion	17/34	50
	Malignität	9/34	26
	Vaskulitis	2/34	6
	progressive multifokale Leukenzephalopathie	2/34	6
	unbekannt	4/34	12

Tabelle 1: Aufschlüsselung der wesentlichen erfassten Merkmale des DOCK8-Phänotyps,. Mehrfachnennungen innerhalb einer Kategorie möglich.

Tabelle 2 beinhaltet eine Aufschlüsselung der Mikroorganismen, die bei Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen nachgewiesen werden konnten. Bei einigen Patienten konnten auch gleichzeitig mehrere Infektionen nachgewiesen werden, was die insgesamt höhere Anzahl der Mikroorganismen, zu den in Tabelle 1 genannten lebensbedrohlichen Ereignissen erklärt.

Die bakteriellen Infektionen stellen dabei die häufigste Erregerart dar, besonders Staphylococcus aureus (15 mal nachgewiesen), gefolgt von Streptococcus pneumoniae (13 mal nachgewiesen), sowie Haemophilus influenzae und Pseudomonas aeruginosa (mit jeweils 7 Nachweisen). Bei den Viren ist vor allem das Zytomegalievirus (9 Nachweise von 15) zu nennen, Varizellen und EBV, spielen hier eine untergeordnete Rolle.

Wie in Tabelle 1 aufgeführt ist eine fungale Infektion mit 64% der Patienten ein sehr häufiges Ereignis. Hier steht vor allen die Infektion mit Candida (92% der fungalen Infektionen), hier vor allem der Schleimhäute (65%) und der Haut (24%) im Vordergrund. Aspergillus wurde bei 11% gefunden.

Auffällig sind bei lebensbedrohlichen Infektionen auch die häufigen Nachweise von fungalen Erregern, wie Aspergillus (6/19) und Candida (6/19), und auch Pneumocystis (5/19), wie aus Tabelle 2 ersichtlich.

Insgesamt wurde eine große Bandbreite an Mikroorganismen identifiziert, wobei bei den bakteriellen Infekten, Staphylokokkus aureus und Streptokokkus pneumoniae, bei den viralen vor allem das Zytomegalievirus und bei den fungalen Erregern, Aspergillus im Vordergrund standen.

Erreger (nachgewiesen)					
bakteriell	**n=**	**viral**	**n=**	**fungal/andere**	**n=**
Staphylococcus aureus	15	CMV	9	Aspergillus	6
Streptococcus pneumoniae	13	EBV	2	Candida	6
Haemophilus influenzae	7	VZV	2	Pneumocystis	5
Pseudomonas aeruginosa	7	HSV	1	Cryptosporidium	1
Proteus mirabilis	4	Rotavirus	1	Cryptococcus	1
Enterococcus	2				
Neisseria meningitidis	2				
Salmonella spp	2				
other Staphylococcus	1				
Moraxella	1				
Listeria	1				
Escherichia coli	1				
Leuconostoc	1				
Mycobacterium tuberculosis	1				

Tabelle 2: Mikroorganismen: Aufschlüsselung der nachgewiesenen bakteriellen, viralen, bzw. fungalen/anderen Erregern bei lebensbedrohlichen Infektionen.

Immunologischer Phänotyp

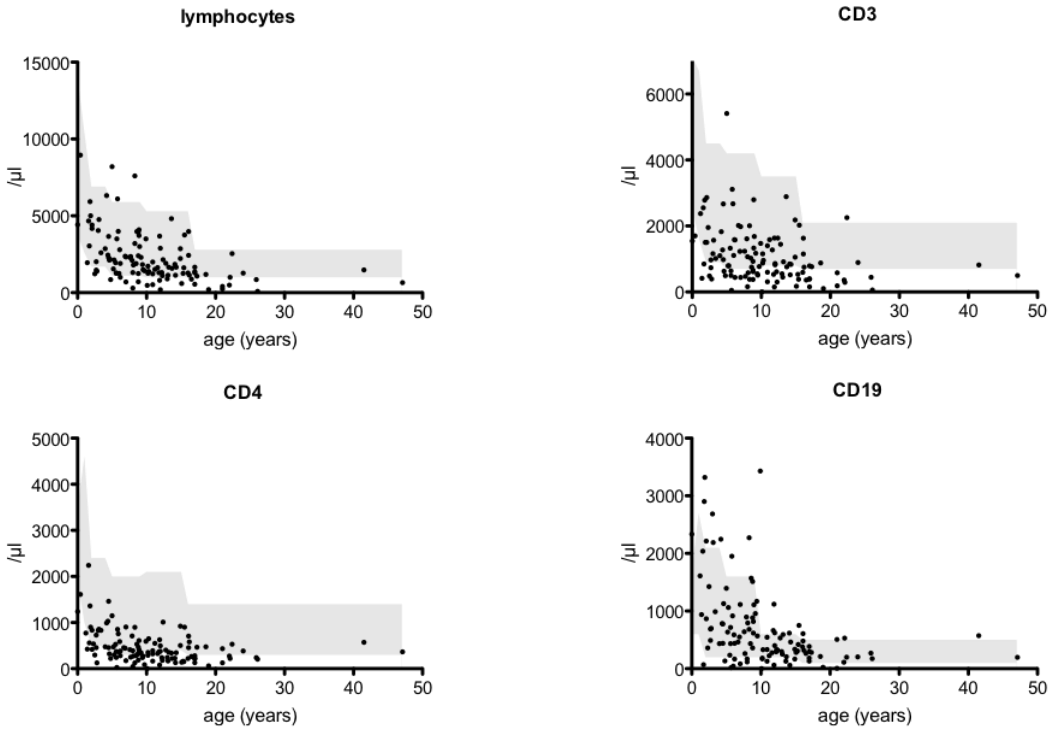
Bei dem Vorliegen eines typischen klinischen Erscheinungsbilds können immunologische Parameter helfen, die Diagnose zu stützen, beziehungsweise sie von anderen beispielsweise schweren atopischen Erkrankungen abzugrenzen und somit die Entscheidung für oder gegen eine aufwendige und kostenintensive genetische Untersuchung zu erleichtern.

In unserem Fragebogen wurde daher nach Laborwerten beim letzten Follow-up gefragt. Wie erwartet zeigten 98% der Patienten einen deutlich erhöhten IgE-Wert bei einem Mittelwert von 2175 UI/ml, lediglich drei Patienten hatten normale IgE-Werte. Diese drei Patienten

zeigten aber denselben Phänotyp wie die restlichen Patienten. Einer dieser Patienten ist mit 5 Jahren an einer Tumorerkrankung verstorben, die anderen zwei waren zum Abschluss der Studie am Leben.

Auch die absoluten Eosinophilen waren bei 96% der Patienten erhöht. Andere laborchemische Parameter waren deutlich weniger spezifisch: 20% zeigten erniedrigte absolute Lymphozytenzahlen, die T-Lymphozytenunterklassen CD3 war bei 41%, CD4 bei 45% und CD8 bei 38% erniedrigt, auch die natürlichen Killerzellen (CD16/56) waren bei 28% erniedrigt.

Die IgA-Level waren nahezu immer in der Norm, IgG war entweder normwertig oder erhöht, während IgM tendenziell eher erniedrigt war, hier zeigt die Graphik einen deutlichen Abfall nach dem 12. Lebensjahr, wo 90% erniedrigte Werte haben, vor dem 12. Lebensjahr lediglich 64%. Ein IgM Abfall zeigt sich hier mit zunehmendem Alter.



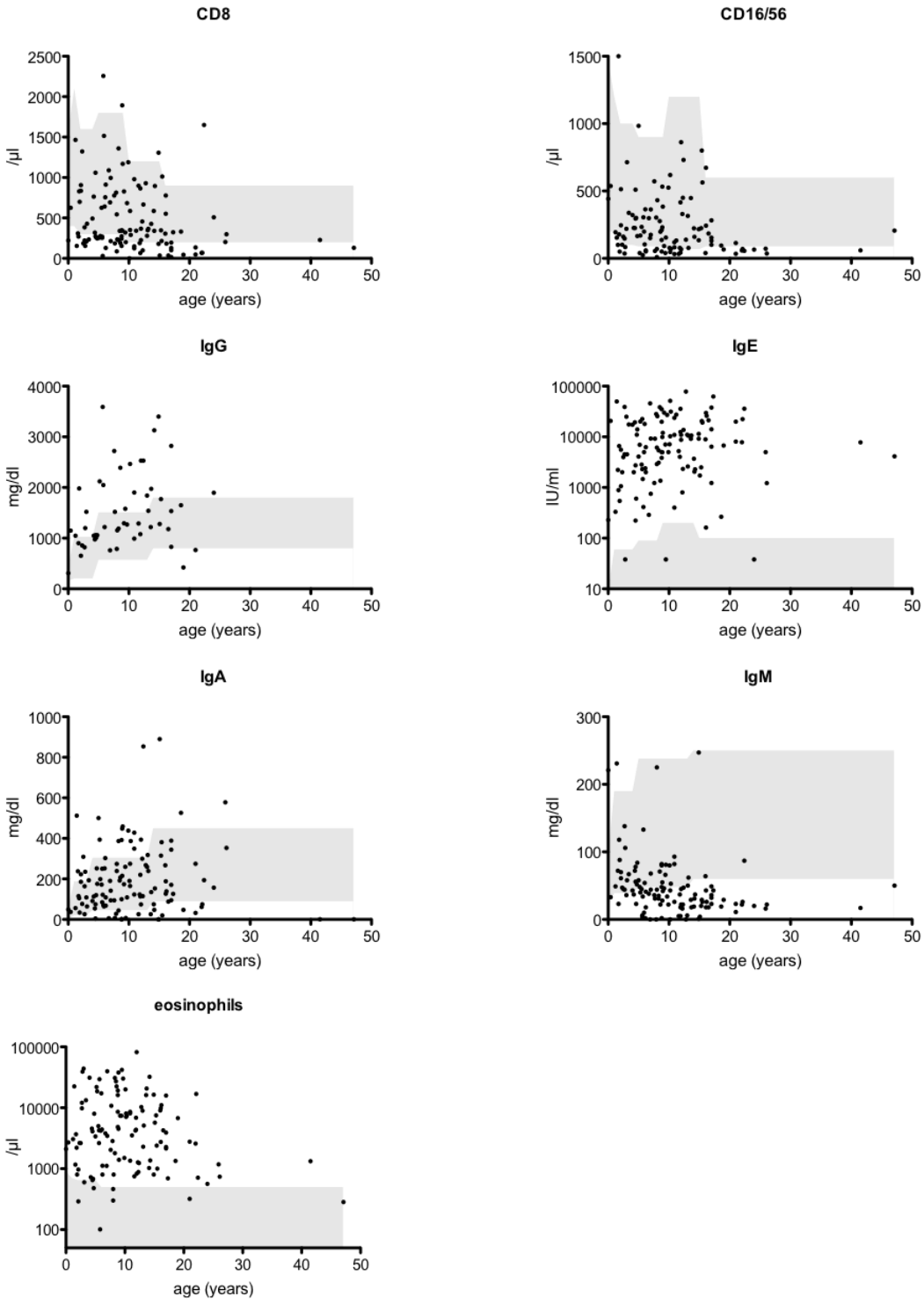


Abbildung 1: Laborergebnisse aufgeschlüsselt nach Alter, erhoben beim aktuellsten Follow-up (Ausnahme: IgG, welches vor Start der IVIG Behandlung erhoben wurde). Der mit grauer Schattierung unterlegte Bereich repräsentiert die altersentsprechenden Normwerte.

Wie in Abbildung 1 bildlich veranschaulicht gehören zu den wegweisendsten laborchemischen Charakteristika der DOCK8-Defizienz eine Eosinophilie, T-Zell Lymphozytopenie in unterschiedlicher Ausprägung, sowie IgM-Werte die mit dem Alter abnehmen.

Therapie und Prophylaxe

Neben dem klinischen und laborchemischen Erscheinungsbild wurde in dem Fragebogen auch nach der Behandlung der Patienten gefragt. Da das klinische Erscheinungsbild wie bereits beschrieben sehr variabel ist, wurde spezifisch nach der antiviralen, antibiotischen, Immunglobulin-Substitution und nach immunmodulatorischen Therapien gefragt.

Zudem wurde der behandelnde Arzt nach der Effektivität der Behandlung befragt, was eine sehr subjektive Einschätzung des Arztes – nicht des Patienten – darstellt, wozu kommt dass der Aspekt der Retrospektivität die Einschätzung potenziell zusätzlich verzerrt.

Das am häufigsten eingesetzte therapeutische Mittel war eine prophylaktische antibiotische Therapie (68%) vor allem mit Cotrimoxazol (76%), 34% der Ärzte sahen darin einen positiven Effekt. An zweiter Stelle kommt mit 64% die Behandlung mit einer Immunglobulin-Substitution, hier wurde von 57% ein positiver Effekt gesehen. Die antivirale, vorwiegend mit Aciclovir durchgeführte Therapie zeigte prozentual mit 69% die besten Ergebnisse, wurde allerdings nur bei 32% der behandelten Patienten eingesetzt.

14 Patienten erhielten eine antifugale Therapie, 32 erhielten eine immunmodulatorische Therapie: Interferon-α wurde bei 14 Patienten eingesetzt und wurde von 43% als effektiv angesehen.

Prophylaxe/Therapie		Anzahl der behandelten Patienten	Wirksamkeit
Immunglobulin-Substitution	gesamt	87	ja: 50 (57%) nein: 17 keine Angabe: 20
Antibiotische Prophylaxe	gesamt	92	
	Cotrimoxazol	70	ja: 24 (34%) nein: 19 keine Angabe: 27
	Amoxicillin	5	ja: 4 nein: 1
	Cephalosporine	4	ja: 3 keine Angabe: 1
	andere	13	ja: 4 keine Angabe: 9
Antivirale Prophylaxe	gesamt	28	
	(Val-)Aciclovir	26	ja: 18 (69%) nein: 4 keine Angabe: 4
	Cidofovir	2	ja: 1 nein: 1
Antifungale Prophylaxe	gesamt	14	
	Fluconazol	6	ja: 2 keine Angabe: 4
	Itraconazol	5	ja: 3 nein: 2
	andere	3	ja: 2 nein: 1
Immunmodulatorische Therapie	gesamt	32	
	Interferon α	14	ja: 6 (43%) nein: 6 keine Angabe: 2
	Interferon β	1	keine Angabe: 1
	Interferon γ	2	nein: 1 keine Angabe: 1
	Cyclosporine	3	ja: 2 nein: 1
	Imiquimod	9	ja: 5 nein: 2 keine Angabe: 2
	andere	3	

Tabelle 3: Prophylaxe und Therapie für die spezifische Therapie der Grunderkrankung, nicht für die Behandlung von akuten Komplikationen. Die Einschätzung der Wirksamkeit beruht ausschließlich auf der Bewertung des behandelnden Arztes.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Um eine Aussage über die Schwere und den Verlauf der Erkrankung machen zu können, analysierten wir das Gesamtüberleben, sowie das langfristige ereignisfreie Überleben (Ereignisse: Tod, lebensbedrohliche Infektionen, zerebrale Ereignisse wie Infarkt, Vaskulitis und Encephalitis, maligne Erkrankungen). Hierbei wurde bei denjenigen 36 Patienten, die im Verlauf eine Stammzelltransplantation erhielten, der Zeitpunkt der Transplantation als der des letzten Follow-up Termins gewertet. Dies erlaubt eine annäherungsweise Abschätzung des natürlichen Krankheitsverlaufs, da ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation diese den weiteren Verlauf dominant mitbestimmt.

Als Startpunkt der Analyse wurde die Betrachtung ab Geburt gewählt. Hier ist ein entscheidender Aspekt, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, bei der unabhängig von der Diagnosestellung die Mutation selbst ad conceptionem vorliegt, auch wenn die Diagnose erst viel später erfolgte. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung war auf Grund häufiger Mängel der medizinischen Infrastruktur in anderen Gesundheitssystemen und der Seltenheit der Erkrankung meist erst wesentlich nach dem Auftreten von Symptomen (und zudem abhängig von Faktoren wie positiver Familienanamnese etc.) und korreliert somit schlechter mit einer akkuraten und vergleichbaren Beschreibung des Verlaufs als die in dieser Arbeit gewählte Beschreibung des Krankheitsverlaufs ab Geburt.

Das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit mit 10 Jahren (Alter, nicht Diagnosestellung) noch am Leben zu sein lag dabei bei einem Konfidenzintervall von 79-93% bei 87%, nimmt bei 20 Jahren auf 50% (Konfidenzintervall 35-64%) ab und liegt mit 30 Jahren bei 37% (Konfidenzintervall 20-53%). Von den insgesamt 136 Patienten sind 25% verstorben, 50% an einer Infektion, 26% an einem Malignom, 6% an einer Vaskulitis, sowie weitere 6% an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), bei 12% ist die Todesursache nicht bekannt. Eine Auflistung der Todesursachen ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Dies zeigt, dass die DOCK8-Defizienz einen schweren Immundefekt darstellt mit einem hohen Krebsrisiko, schwerwiegenden Komplikationen und einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Das mediane Überlebensalter lag bei 20 Jahren.

Das ereignisfreie Überleben war 47% mit 10 Jahren (95% Konfidenzintervall von 36-56%), 21% mit 20 Jahren (8-28%) und 4% mit 30 Jahren (0-11%). Dies verdeutlicht, dass die Patienten schon früh mit schwerwiegenden Komplikationen ihrer Grunderkrankung konfrontiert werden.

Abbildung 3 zeigt die kumulative Inzidenz der einzelnen Ereignisse lebensbedrohliche Infektion, zerebrales Ereignis und Malignität. Bei lebensbedrohlichen Infektionen liegt diese bei 52% (Konfidenzintervall von 42-67%), 10% (4-16%) bei zerebralen Ereignissen und 6% (1-11%) bei Malignomen mit 10 Jahren. Mit 20 Jahren bei 73% (61-85%), 18% (9-27%) und 31% (18-44%) und mit 30 Jahren bei 88% (75-100%), 32% (7-57%) und 48% (7-79%).

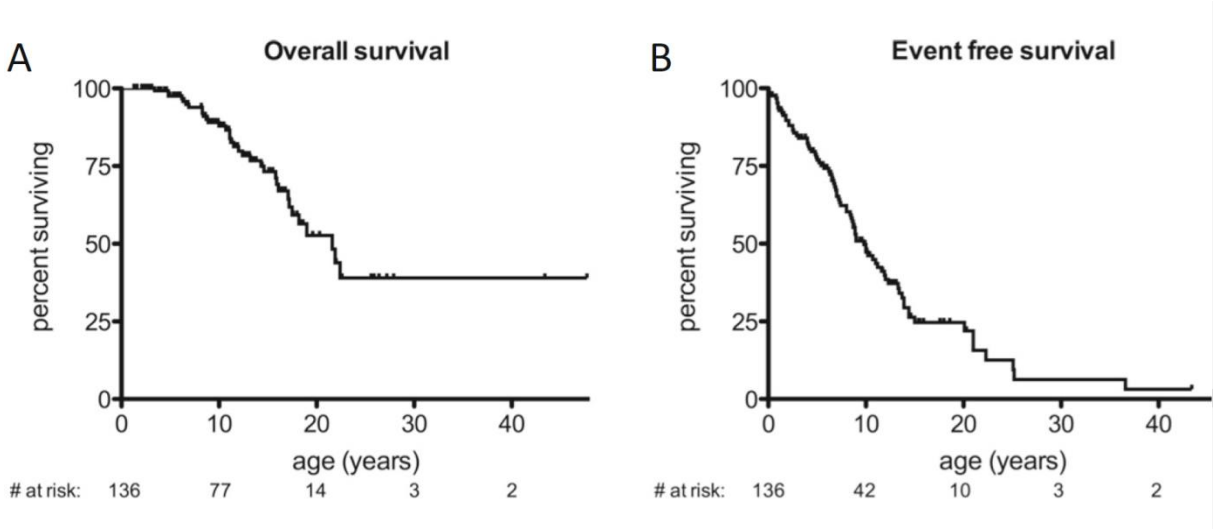


Abbildung 2: A: Überleben. Transplantierte Patienten sind am Transplantationsdatum zensiert. B: Ereignisfreies Überleben, Ereignisse sind: lebensbedrohliche Infektionen, zerebrale Ereignisse wie Infarkt, Vaskulitis und Encephalitis, maligne Erkrankungen oder Versterben.

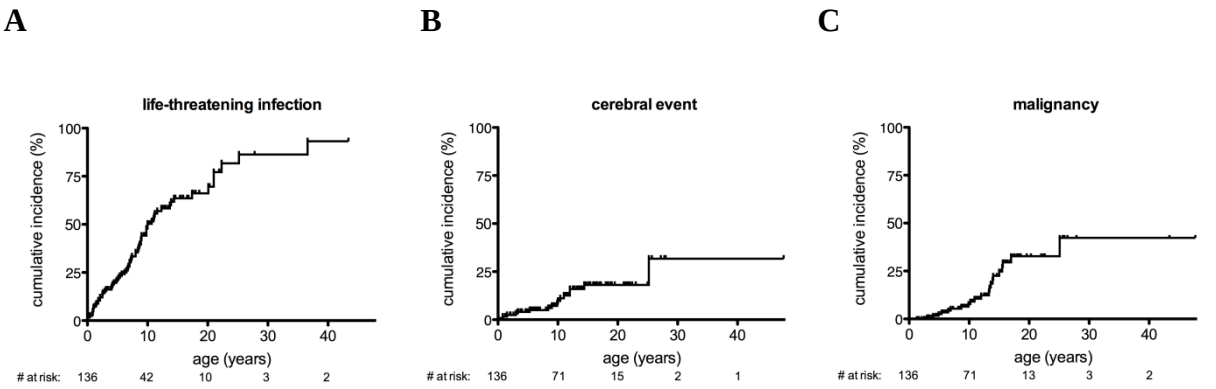


Abbildung 3: Kumulierte Inzidenz für A: lebensbedrohliche Infektionen, B: zerebrale Ereignisse, definiert als Infarkt, Vaskulitis und Enzephalitis, und C: maligne Erkrankungen.

Resultate der Studie zur Stammzelltransplantation

Patientenkollektiv

Die Daten von 81 Patienten wurden uns von 22 verschiedenen Transplantationszentren in 11 Ländern zur Verfügung gestellt, die Transplantationen fanden zwischen dem 01.01.1995 und 31.12.2015 statt. Die Datenerhebung war am 31.12.2016 abgeschlossen.

Einschlusskriterien waren der Nachweis einer DOCK8-Mutation, sowie eine stattgefundene Stammzelltransplantation.

Insgesamt waren es 43 weibliche und 38 männliche Patienten mit einem Transplantationsalter von 9,7 Jahren im Median, der jüngste Patient war 7 Monate Lebensmonate, der älteste Patient 27,2 Jahre alt. Es bestand ein medianes Follow-up von 26 Monaten (3 bis 135).

Transplantationsdetails

Die meisten Patienten erhielten eine Spende von einem passenden Geschwisterspender (MSD-Spende, 34 Patienten), 6 Patienten von einem anderen passenden Familienspender (MFD-Spende). Bei 32 Patienten erfolgte die Spende von einem passenden Fremdspender (MUD-Spende), 6 Patienten erhielten eine Spende von einem nur teilweise passenden Familienspender (MMFD-Spende), sowie in zwei Fällen eine Spende durch nicht verwandtes Nabelschnurblut.

Bei 63 Patienten war Knochenmark die Quelle für die Stammzellen, bei 16 waren es periphere Blutstammzellen (PBSC), 2 mal Nabelschnurblut.

Die Konditionierung vor der Stammzelltransplantation erfolgte in 48 Patienten mit Busulfan, hierbei wurde bei 31 Patienten eine myeloablative Dosierung verwendet, bei 14 eine reduzierte Dosierung. Als myeloablative Dosierung wurde eine Dosis von größer 14 mg/kg Busulfan (p.o. Dosis, bzw. i.v. äquivalent) gewertet bzw. eine Gesamt-AUC von größer 70.000 ng/mL/h. Bei 17 Patienten wurde Treosulfan verwendet, immer in Kombination mit Fludarabin; weitere 14 Patienten erhielten eine reduzierte Konditionierung mit anderen Wirkstoffen, ein weiterer Patient erhielt eine andere myeloablative Dosierung. Bei einem

Patienten wurde die Stammzelltransplantation ohne vorherige Konditionierung durchgeführt (39).

N=		**81**
	Weiblich	**43**
	Männlich	**38**
Spender		
	MSD	34
	MFD	6
	MUD	32
	MMUD	1
	HLA-Übereinstimmung	
	10/10	20
	9/10	10
	8/10	1
	8/8	1
	6/6	1
	MMFD	6
	UCB	2
Stammzellquelle		
	Knochenmark	63
	Periphere Stammzellen	16
	Nabelschnurblut	2
Konditionierung		
	Busulfan	48
	myeloablativ	31
	Busulfan/Cyclophospamid	12
	Busulfan/Fludarabin	19
	Treosulfan (Treosulfan/Fludarabin)	17
	Andere dosisreduzierte Konditionierungen	14
	mit Ganzkörperbestrahlung	4
	Andere myeloablative Konditionierung	1
	keine Konditionierung	1
	Mit Serotherapie	38

Tabelle 4: Transplantationscharakteristika.

Überleben

Das Gesamtüberleben der 81 Patienten betrug nach zwei Jahren 84% mit einem Konfidenzintervall von 73%-95% (Abbildung 4).

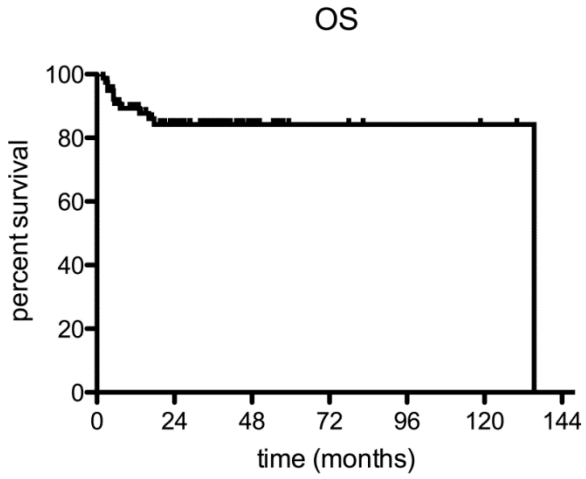


Abbildung 4: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nach Stammzelltransplantation für die gesamte Kohorte.

Im Folgenden untersuchten wir den Einfluss verschiedener Variablen der Stammzelltransplantation auf das Überleben.

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Spender

Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil, wenn man einen MSD oder MFD mit einem identen aber nicht verwandten Spender vergleicht, mit einem 2 Jahres Überleben von 89% (73-96) versus 86% (66-95). Hingegen lag das 2 Jahres Überleben bei einem MMFD bei 66% (20-90), statistisch aber nicht signifikant unterschiedlich zu den anderen Gruppen (Abbildung 5).

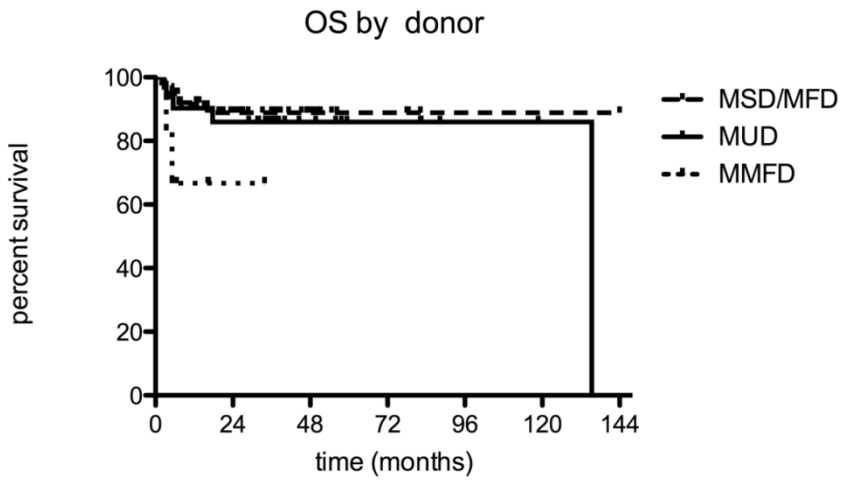


Abbildung 5: Überleben nach Spender.

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Konditionierung

Nach einer Konditionierung mit Treosulfan war das Überleben nach 2 Jahren 100%, mit einer dosisreduzierten Busulfantherapie 94% (63-99), mit einer myeloablativen Busulfantherapie 78% (57-90) und anderen dosisreduzierte Konditionierungen 79% (47-93, p=0,25) (Abbildung 6).

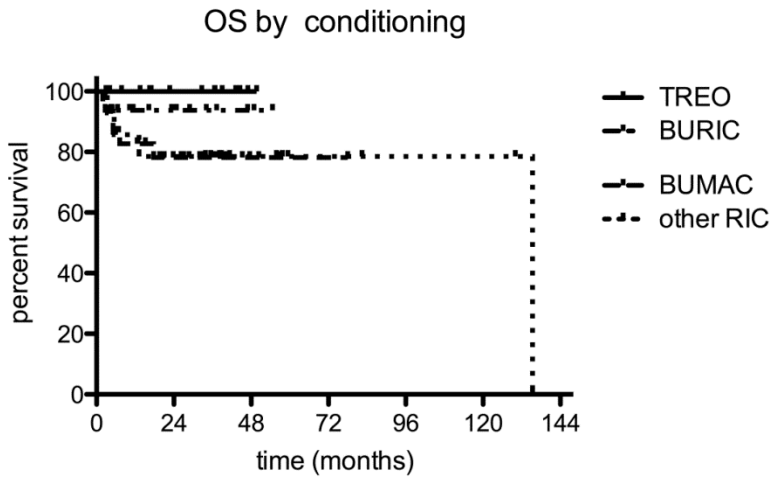


Abbildung 6: Überleben nach Konditionierung.

Vergleicht man eine Treosulfan basierte und dosisreduzierte Busulfantherapie zusammengenommen mit einer myeloablativen Busulfantherapie, erhält man für erstere ein signifikant besseres Gesamtüberleben von 97% (80-100) verglichen mit 78% (57-90, p=0,049) (Abbildung 7).

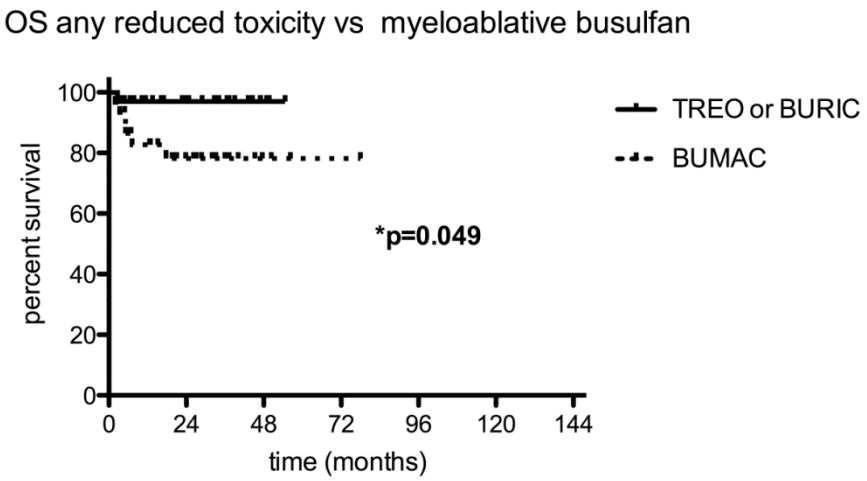


Abbildung 7: Überleben: Vergleich Treosulfan-basierte und dosisreduzierte Busulfantherapie mit einer myeloablativen Busulfantherapie.

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter

Das Alter bei der Transplantation lag zwischen 7 Monaten und 27,2 Jahren, mit einem Median bei 9,7 Jahren, wir konnten jedoch keinen signifikanten bzw. eindeutigen Cut off in Bezug auf das Alter zeigen. Jedoch zeigte sich ein Trend, dass das 2 Jahres Überleben bei Kindern unter 8 Jahren besser ist mit 96% (74-99), verglichen mit älteren Kinder mit 78% (63-88, p=0,06), (Abbildung 8).

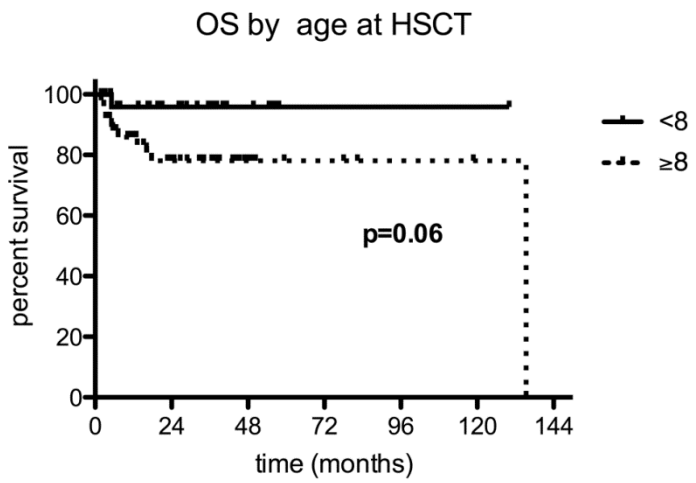


Abbildung 8: Überleben nach Patientenalter bei der Stammzelltransplantation

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantationszeitpunkt

Patienten, die nach 2010 transplantiert wurden, hatten im Vergleich zu 1995-2010 ein signifikant besseres 2 Jahres Überleben mit 92% (81-96) zu 57% (28-78, p=0,01), (Abbildung 9). Der Cut-off 2010 wurde für die Analyse gewählt, da die zugrundeliegende Genetik erst 2009 erstbeschrieben wurde (10). Dies ist ein entscheidendes Kriterium, da die eindeutige genetische Diagnose die Indikationsstellung für eine Stammzelltransplantation erleichtert und deswegen vermutlich ab 2010 Patienten früher im Krankheitsverlauf transplantiert wurden.

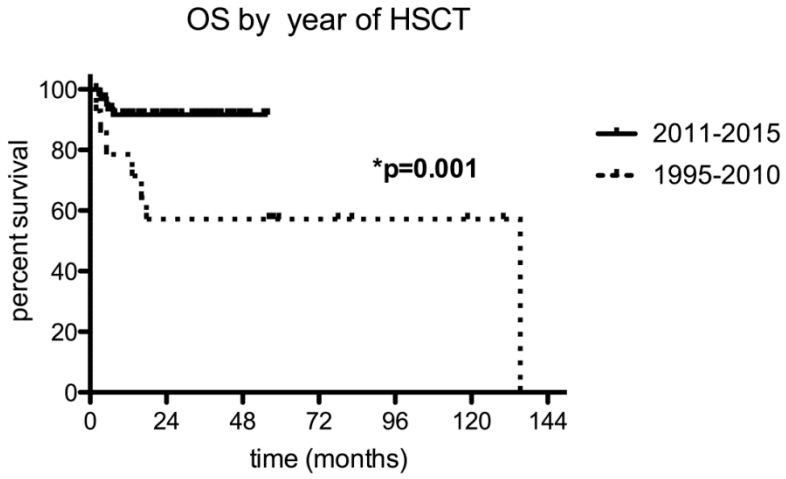


Abbildung 9: Überleben nach Jahr der Stammzelltransplantation.

Daraus folgt, dass ein MSD/MFD oder MUD-Spender mit einer Treosulfan- bzw. einer dosisreduzierten Busulfan-Konditionierung bei einer Transplantation ab dem Jahr 2010 ein besseres 2 Jahres Überleben bietet.

Todesursache

Insgesamt verstarben 13 Patienten in Folge der Stammzelltransplantation. Von diesen 13 Patienten verstarben 5 an einer Infektion, hiervon 3 an einer bakteriellen Sepsis und 2 an einem unbekannten Erreger. Ebenfalls 5 Patienten verstarben an einer Infektion im Zuge einer Graft versus Host Disease, bei zwei von diesen lag eine bakterielle Sepsis, bei zwei ein viraler und bei einem ein fungaler Ursprung vor. Weitere 2 Patienten verstarben als Folge eines Multiorganversagens, ein Patient verstarb an einem bereits vor Transplantation bestehendem T-Zell-Lymphom.

Virusreaktivierung

Bei 31 konnte nach der Transplantation eine Virusreaktivierung nachgewiesen werden, in zwei Fällen war dies die Todesursache, einmal eine CMV Reaktivierung im anderen Fall Adenoviren. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der überlebenden und der verstorbenen Patienten (p=0,547).

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenstellung der Virusinfektionen in Bezug auf diese zwei Gruppen, wobei bei mehreren Patienten mehr als eine virale Infektion nachgewiesen wurde und alle Nennungen bei einem Patienten der Vollständigkeit halber in die Tabelle mit einbezogen wurden. Als frühe Infektion wurde ein Nachweis vor Tag 100 gewertet, alle anderen als späte Infektionen.

	Patienten mit Virusinfektion/Reaktivierung	Zeitpunkt	
		Früh	Spät
Überlebende 68/81	25/68 (37%)	CMV: 15 EBV: 4 ADV: 4 HSV: 3 BK: 2 HHV6: 1 Andere: 1	EBV: 2 HSV: 1 VZV: 2
Verstorbene 13/81	6/13 (46%)	CMV: 3 EBV: 2 HSV: 1 HHV6: 1	CMV: 1 persistierend EBV: 1 persistierend ADV: 1

Tabelle 5: Virusinfektionen und Reaktivierung aufgeschlüsselt nach Erreger und Outcome.

Graft versus Host Disease (GvHD)

Eine akute GvHD trat bei 33% der Patienten auf, davon hatten 6% ein Stadium I, 16% Stadium II, 7% Stadium III und 4% Stadium IV nach den Glucksberg Kriterien (33). Eine schwere GvHD, definiert als Stadium III-IV, trat damit bei 11% auf.

Eine chronische GvHD trat in 7% der Patienten auf, eine milde Form nach NIH-Konsensus-Kriterien (34) trat bei 4% auf, 3% hatten eine moderate Form und weitere 3% eine schwere Form. Bei 5 verstorbenen Patienten war die GvHD ein mit ursächlicher Faktor. Das insgesamt lange Follow-up mit einem Median von 26 Monaten kann als ausreichend für eine umfassende Einschätzung der chronischen GvHD erachtet werden unter der Prämisse, dass sich eine solche nahezu ausschließlich im ersten Jahr nach Transplantation manifestiert (nur 5% Manifestation nach >1 Jahr nach Transplantation (40)).

Engraftment und Chimärismus

Globaler Chimärismus

Von 81 Patienten insgesamt hatten wir Daten zum Chimärismus von 73 Patienten. Von diesen hatten 88% einen Chimärismus von 90% oder höher, 1% zwischen 80% und 90%, 5%

zwischen 20%-80% und weitere 5% zwischen 0% und 20%, jeweils erfasst an ihrem letzten Follow-up Termin.

Bei zwei Patienten kam es zu einer Abstoßung, diese Patienten verstarben während beziehungsweise nach der zweiten Stammzelltransplantation.

T-Zell Spender Chimärismus

89% der Patienten von denen uns Daten zur Verfügung standen hatten einen T-Zell Chimärismus von 90% oder höher, 5% einen zwischen 80% und 90%, 4% zwischen 20%-80%, 1% zwischen 0%-20% (Abbildung 10).

Betrachtet man die Patientengruppe, die eine Konditionierung mit myeloablativem Busulfan erhielt, hatten 29 von 31 einen globalen Chimärismus von 90% oder höher, bei einem Patienten gab es einen 40% Chimärismus, sowie eine Abstoßung. In der Vergleichsgruppe mit einer Konditionierung mit Treosulfan oder dosisreduziertem Busulfan standen uns Daten von 28 Patienten zur Verfügung. Hier hatten 89% einen 90% oder höheren Chimärismus und 11% einen Chimärismus zwischen 20% und 80%.

Das „Engraftment“ in der Kohorte war damit auch nach dosisreduzierter Konditionierung zufriedenstellend.

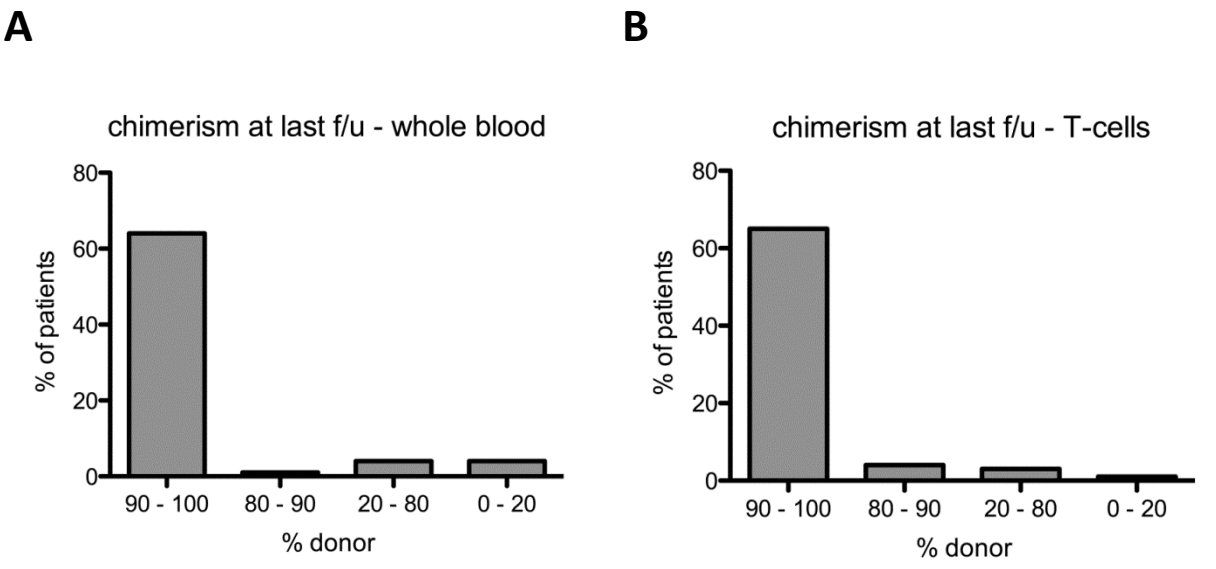


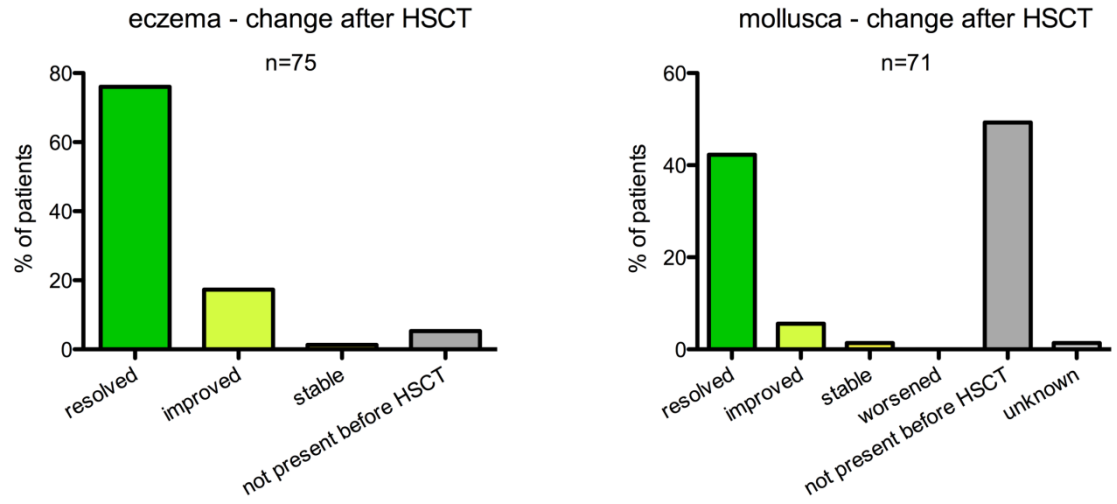
Abbildung 10: Spenderchimärismus beim letzten Follow-up (f/u) bei den 73 Patienten des Stammzelltransplantations-Kollektivs, für die entsprechende Daten vorlagen, unterteilt nach A: Vollblut und B: T-Zellen.

Symptomfreiheit nach Stammzelltransplantation

Da es vor der Veröffentlichung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Stammzelltransplantationsstudie (31) nur einzelne Fallbeispiele über das Fortbestehen und den weiteren Verlauf von Symptomen bei DOCK8 nach einer Stammzelltransplantation gab und zudem die vorbeschriebenen Effekte widersprüchlich waren und kein einheitliches, homogenes Bild ergaben, wurde für unsere Stammzelltransplantationsstudie ein expliziter Schwerpunkt auf die Veränderung und Entwicklung der Symptome nach Transplantation gelegt und diese systematisch abgefragt. Wir erreichten einen Follow-up Zeitraum von im Median 26 Monaten (3 bis 135).

Von Patienten, die vor Transplantation ein Ekzem hatten, wurde in nahezu allen Fällen (70 von 71 betroffenen Patienten, 99%) eine vollständige Heilung oder eine Verbesserung des Ekzems angegeben. Ähnlich verhielt es sich bei Molluscum: hier trat eine Heilung beziehungsweise eine Verbesserung bei 34 von 36 Patienten (94%) ein. In 93% der Fälle gaben die behandelnden Ärzte an, dass auch die Zahl der respiratorischen Infektionen nach Transplantation rückläufig waren bzw. sich nun in einem altersentsprechenden Rahmen befänden (Abbildung 11).

A **B**



C

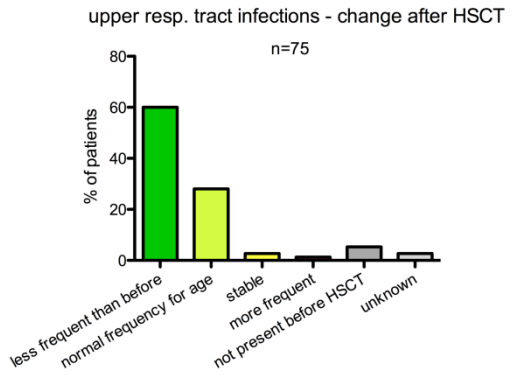
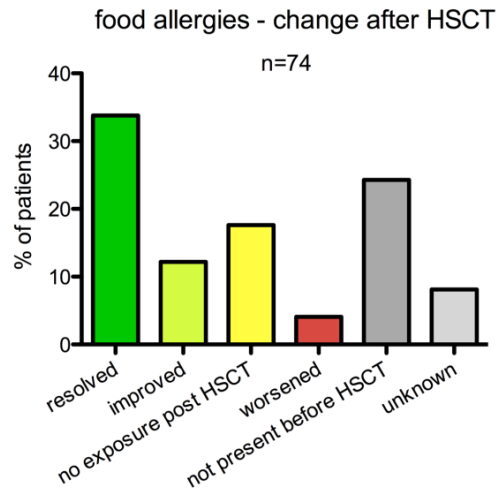


Abbildung 11: Veränderung krankheitsspezifischer Symptome nach der Stammzelltransplantation, basierend auf der Einschätzung des behandelnden Arztes. A: Ekzem B: Molluscum C: respiratorische Infekte.

Bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten und der Lungenfunktion (Abbildung 12) zeigte sich eine zwar geringere aber immer noch deutliche Verbesserung: Nahrungsmittelallergien waren bei 61% der Patienten nach Transplantation gebessert oder verschwunden. Allerdings war zum Abschluss der Datensammlung bei 23% keine erneute Testung nach der Transplantation erfolgt. Betrachtet man nur die Gruppe derjenigen Patienten, bei denen nach Transplantation eine erneute Testung durchgeführt wurde, zeigte sich bei 34 von 41 Patienten eine Verbesserung der Allergie.

Bei der Lungenfunktion zeigte sich ein gemischtes Bild: bei 26 von 47 Patienten zeigte sich eine Verbesserung bzw. Normalisierung nach Transplantation, bei 12 Patienten stabilisierte sich der Befund und bei 2 Patienten kam es zu einer Verschlechterung.

A



B

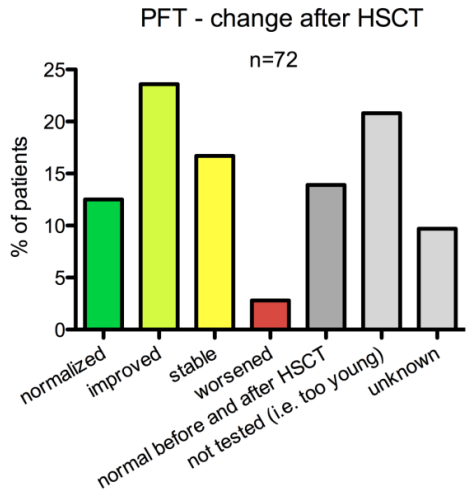


Abbildung 12 Veränderung krankheitsspezifischer Symptome nach der Stammzelltransplantation, basierend auf der Einschätzung des behandelnden Arztes. A: Nahrungsmittelallergien, B: Lungenfunktion

Im Hinblick auf die Gedeihstörung ergab sich ebenfalls ein variables Bild (Abbildung 13): 30 Patienten von 47 mit Gedeihstörung (entsprechend 64%) zeigten demnach nach Stammzelltransplantation ein normales Wachstum bzw. holten ihren Rückstand auf, bei 8 Patienten (entsprechend 17%) zeigte sich keine Änderung. Zwei der Patienten waren zu dem Zeitpunkt bereits ausgewachsen, bei weiteren 5 Patienten war es am Ende des Follow-ups noch zu früh um eine belastbare Aussage treffen zu können.

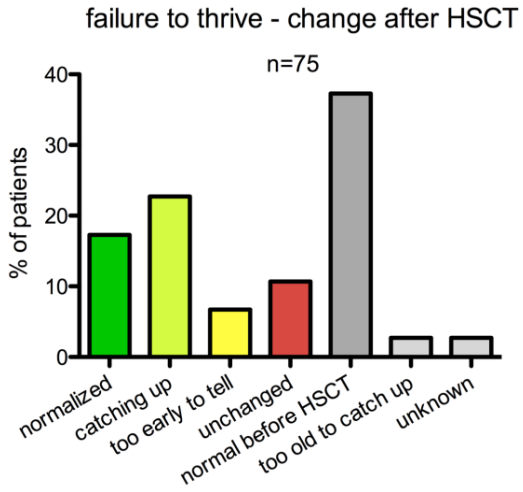


Abbildung 13 Veränderung der Gedeihstörung nach der Stammzelltransplantation, basierend auf der Einschätzung des behandelnden Arztes.

In Bezug auf bestehende maligne Erkrankungen, wovon 12 Kinder vor Transplantation betroffen waren, waren zum Ende des jeweiligen Follow-ups 11 in Remission, ein Patient mit Lymphom verstarb. Ein weiterer Patient entwickelte nach Transplantation – am Ehesten verursacht durch die Bestrahlung im Zuge der Konditionierung – ein sekundäres Schilddrüsenkarzinom, war aber 7 Jahre nach Transplantation beim letzten Follow-up in Remission.

Schlussendlich erfragten wir noch den behandelnden Arzt nach seiner Gesamteinschätzung zum Nutzen der Therapie für den Patienten. Hier gaben 65 von 76 Ärzten (entsprechend 86%) einen insgesamt klar positiven Effekt an, zwei schätzten den Nutzen der Therapie als eine leichte Verbesserung ein. Bei den behandelnden Ärzten von 3 Patienten war das Follow-up für sie noch nicht ausreichend, um eine belastbare Aussage treffen zu können, bei weiteren 6 Patienten war wegen eines frühen Versterbens des Patienten keine Einschätzung möglich.

Zusammenfassend kann also konstatiert werden, dass die Stammzelltherapie für die Mehrheit der überlebenden Patienten mit einer Verbesserung, wenn nicht sogar mit einer Heilung der Symptome einhergeht.

IV. Diskussion

Da es sich bei beiden Studien um retrospektive, auf einem Fragebogen basierende Studien handelt, ergeben sich spezifische Limitationen. Obwohl der Fragebogen der Phänotypisierungsstudie sehr umfassend war, musste ein Gleichgewicht gefunden werden zwischen den erwünschten Details und dem Umfang der durch den einzelnen Arzt zu dokumentierenden Information. Daher ist es nicht auszuschließen, dass manche Symptome nicht oder nicht ausreichend erfasst werden konnten. Auch ist das Patientenkollektiv relativ jung, was dazu führen könnte, dass Symptome, die bei DOCK8-Defizienz erst später im Leben auftreten, gar nicht oder nur unterrepräsentiert erfasst wurden. Dies könnte beispielsweise für malige Erkrankungen der Fall sein. Aufgrund der retrospektiven Erhebung durch den letzten behandelnden Arzt, ist gerade bei Patienten mit längerer Therapiedauer und Arztwechseln von einem gewissen Informationsverlust auszugehen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und damit einhergehend dem geringen Bekanntheitsgrad unter Medizinern erfolgte die Vorstellung der Patienten meist erst, sobald weitere Geschwister bzw. Verwandte ähnliche Symptome zeigten und entweder korrekt diagnostiziert wurden (mit anschließender Vorstellung der ebenfalls betroffenen Verwandten), oder aber aufgrund des schwerwiegenden Krankheitsverlaufs und kontinuierlichen Fehlschlags auf der Suche nach einer passenden Diagnose eine Vorstellung in einem größeren Behandlungszentrum erfolgte. Dies könnte dazu beitragen, dass die Prävalenz der Erkrankung unterschätzt wird. Insbesondere wäre es wegen solcher Überlegungen möglich, dass in dieser Studie die sehr milden und sehr schweren Manifestationen der Erkrankung weniger stark erfasst wurden.

Bei der Therapie der Patienten gibt es bis dato keinen einheitlichen Standard. Meist wurden Patienten bisher symptomatisch bei Auftreten der Symptome und in den meisten Fällen bei anhaltenden wiederkehrenden Infekten prophylaktisch behandelt. In dieser Studie wurde die Effektivität der Therapie ausschließlich anhand der individuellen, subjektiven Einschätzung des behandelten Arztes erhoben. Aufgrund der geringen Zahl der von DOCK8-Defizienz betroffenen Patienten ist in Zukunft nicht mit noch detaillierteren Studien beispielsweise zur Effektivität einer prophylaktischen Therapie zu rechnen.

Der Schweregrad eines Ekzembefalls sollte zur besseren Vergleichbarkeit anhand der Metrik SCORAD (=Severity Scoring of Atopic Dermatitis) getätigt werden, einem international klinisch akzeptierten als auch wissenschaftlich etablierten Score zur standardisierten Beurteilung des Hautzustandes und Ausprägungsgrades des atopischen Ekzems (41, 42). Allerdings erhielten wir diesbezüglich auch auf Nachfragen hin nicht ausreichend Daten um eine belastbare Auswertung dieses Aspekts durchführen zu können.

Mit Hilfe dieser Arbeit, welche die bisher größte Analyse von Patienten mit der DOCK8-Defizienz darstellt, ist es gelungen, eine Beschreibung der klinischen Symptome der Erkrankung zu geben. Es zeigte sich, dass das klinische Erscheinungsbild von Ekzemen, wiederkehrenden Haut- und Lungeninfektionen, chronisch viralen Hautinfektionen und schweren Allergien, vor allem Nahrungsmittelallergien, schwerem Immundefekt und einem erhöhten Risiko für Malignität charakterisiert ist. Diese Zusammenschau der Symptome sollte es in Zukunft erleichtern, die DOCK8-Defizienz als solche bei betroffenen Patienten leichter zu diagnostizieren und von anderen Erkrankungen abzugrenzen, vor allem da eine genetische Testung aufgrund der Größe des *DOCK8*-Genes sehr aufwändig ist. Eine einfachere Protein-basierte Diagnostik könnte wie von Pai 2014 demonstriert auf Basis von FACS (Durchflusszytometrie) durchgeführt werden (43). Bei der Diagnostik von Patienten mit einem erhöhten IgE Wert ist es aufgrund der hier vorgestellten Studie einfacher, die autosomal dominante Variante des Hyper-IgE Syndroms aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes abzugrenzen (7), zumal bei DOCK8-Defizienz im Gegensatz zum Hyper-IgE Syndrom weder die charakteristischen Skelettveränderungen noch eine vergleichbar große Zahl an Pneumatozelen aufgetreten sind (44, 45). Gerade dass in den hier erhobenen Patientendaten lediglich 3% der Patienten von einer Pneumotozele betroffen waren, kann ein wichtiges klinisches Unterscheidungsmerkmal darstellen.

Auch zeigen STAT3-Patienten keinen so ausgeprägten Immundefekt wie DOCK8 Patienten (46). Eine weitere Differentialdiagnose der DOCK8-Defizienz, das Wiskott-Aldrich Syndrom, das klinisch sehr viele Ähnlichkeiten wie Ekzeme, Allergien, schwere Infektionen, Autoimmunerkrankungen und ein erhöhtes Risiko für Tumore aufweist, kann zumeist aufgrund von laborchemischen Parametern abgegrenzt werden: Beim Wiskott-Aldrich Syndrom zeigt sich eine Thrombozytopenie, die bei Patienten mit DOCK8-Defizienz so nicht auftritt (47).

Diese Arbeit konnte bestätigen, dass Patienten mit DOCK8-Defizienz unter einem schweren Immundefekt leiden, der zu einer stark verkürzten Lebenserwartung führt. Im natürlichen

Krankheitsverlauf können zahlreiche gravierende Ereignisse unterschiedlichster Art auftreten, deren gemeinsames Merkmal trotz verschiedener Schweregrade ihre Lebensbedrohlichkeit ist. Wie aus der großen Differenzmenge zwischen diesen häufigen Komplikationen (47% der Patienten haben eine solche bereits vor dem 10. Lebensjahr, Abbildung 2B) und den vergleichsweise wenigen Todesfällen ableitbar, sind solche Ereignisse meist therapierbar (zumal oft bereits eine intensivere Überwachung erfolgt) jedoch nicht folgenlos. Der älteste Patient, der in diese Studie aufgenommen werden konnte war 47 Jahre alt, insgesamt nur zwei Patienten in dieser Studie sind älter als 30 Jahre. Auch mit teilweise intensiver prophylaktischer und symptomatischer Therapie lag das mediane mittlere Überlebensalter der eingeschlossenen Patienten bei nur 20 Jahren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in Anbetracht der Seltenheit und der erst vor relativ kurzem erfolgten genaueren genetischen Zuordnung der DOCK8-Defizienz durchaus mit einer gewissen Zahl nicht erkannter Fälle zu rechnen ist. Dies könnte verstärkt werden durch den teilweise fehlenden Zugang zu Spezialzentren im türkischen und arabischen Raum, aus welchem ein größerer Anteil des Patientenkollektivs stammt. Andererseits scheint es auch Faktoren zu geben, die die Lebenserwartung wesentlich positiv modifizieren können: Bei der DOCK8-Defizienz gibt es wohl „klinisch milde“, weniger stark ausgeprägte Phänotypen, die gar nicht oder nur zufällig diagnostiziert werden.

Da die medikamentöse Therapie eine langfristig eher eingeschränkte Wirksamkeit aufweist, zeigte sich schon in der initialen Datenlage, dass die hämatologische Stammzelltransplantation einen möglicherweise kurativen Ansatz bietet: In unserer ersten Studienkohorte waren bereits 36 Patienten transplantiert. Die Zentren, die bereits in den ersten Fragebögen zur Phänotypisierungsstudie eine Stammzelltransplantationen angegeben hatten, wurden daher erneut angeschrieben. Zusätzlich wurden über einen Aufruf über den EMBT Email Verteiler Zentren rekrutiert. Dies könnte zu einem möglichen Bias führen: Im Gegensatz zu prospektiven Studiendesigns, bei denen sich beteiligte Zentren verpflichten, alle geeigneten Fälle unabhängig vom klinischen Ergebnis beizutragen, besteht bei der nachträglichen Auswahl der Fälle durch die Zentren zumindest die theoretische Möglichkeit eines Bias basierend auf dem klinischen Ergebnis der Fälle. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass die beteiligten Zentren nicht nur über ein hohes Renommee verfügen, sondern auch auf eine langjährige Partizipation an ähnlichen wissenschaftlichen Studien zurückblicken können, was eine absichtliche Verzerrung bei der Patientenauswahl unwahrscheinlich macht. Dies schließt allerdings verbleibende, unabsichtliche Resteffekte bei der Selektion nicht unbedingt aus.

Auch wenn eine Vielzahl an unterschiedlichen Konditionierungen in jeweils unterschiedlichen Dosierungen verwendet wurden, war es im Rahmen der Studie möglich, eine myeloablative Konditionierung mit einer intensitätsreduzierten Konditionierung mit Treosulfan oder mit Busulfan in reduzierter Dosis zu vergleichen. Hier konnten wir zeigen, dass Patienten mit reduzierter Konditionierung ein signifikant besseres Überleben hatten, was die Verwendung dieser aktuell von EBMT und ESID empfohlenen Regime unterstützt (48). Gegenstand weiterer Forschung sollte es jedoch sein, ob die Therapie je nach Ausprägung der Erkrankung oder des Zustandes des Patienten angepasst werden sollte. Bei einer Aufteilung in weitere Subgruppen (mit jeweils dann geringerer Patientenzahl) wäre die Aussagekraft in unserer Studie deutlich eingeschränkt gewesen. Eine wichtige Fragestellung wäre beispielsweise die Frage der Konditionierung bei bereits bestehender maligner Erkrankung.

Wie aus bereits publizierten Einzelfallberichten berichtet, konnten wir zeigen, dass sich Ekzeme und Infektionen mit Molluscum nach Stammzelltransplantation schnell verbessern. Anders stellt sich der Effekt auf die Lungenfunktion dar: Hier konnte eine Verbesserung – beziehungsweise eine Normalisierung – der Werte nur in 55% der davon betroffenen Patienten erreicht werden. Dies erlaubt mehrere mögliche Interpretationen. So könnte dies als Hinweis auf ein zu kurzes Follow-up Intervall gedeutet werden. Gerade bei Geweben, deren biologische Auf- und Umbauprozesse längerfristig sind, muss mit einer gewissen Latenzzeit mit zur Normalisierung gerechnet werden. Andererseits könnte es sein, dass die Lunge – ein Organ dessen Parenchym auch im Kontext anderer Erkrankungen nicht vor semireversiblen oder permanenten Fibrosierungsprozessen geschützt ist – durch die Grunderkrankung schon so schwer in Mitleidenschaft gezogen war, dass eine Erholung selbst nach Beseitigung der immunologischen Grunderkrankung nicht mehr möglich war. Dies spricht stark dafür, eine möglichst frühe Transplantation anzustreben um schwerwiegende, möglicherweise irreversible Veränderungen an Organen zu vermeiden.

Bei den Allergien ergibt sich in der Auswertung durch den hohen Anteil von 23% an nach der Transplantation noch nicht getesteten Patienten (z.B. weil keine solche Testung vorgesehen war oder als zu dem Zeitpunkt für zu gefährlich erachtet wurde) kein ganz vollständiges Bild. Auch hier könnte eine zu kurze Follow-up Zeitdauer ein Problem darstellen, insbesondere da bereits gezeigt werden konnte, dass IgE produzierende Plasmazellen des Empfängers nach Stammzelltransplantation ein langes Überleben zeigen (49). Erfreulich ist, dass nahezu alle Patienten mit malignen Erkrankungen nach der Transplantation in Remission waren. Lediglich ein Patient entwickelte ein sekundäres Schilddrüsenkarzinom, welches

möglicherweise im Zusammenhang mit der Ganzköperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung stand.

Aufgrund des schweren natürlichen Krankheitsverlaufes und der hohen Sterblichkeit hat sich in der medizinischen Gemeinde der Konsens zu einer möglichst frühen Stammzelltransplantation hin entwickelt.

Bereits vor der Identifikation der genauen Pathogenese durch die Identifizierung des kausalen *DOCK8*-Gendefekts konnten einzelne Fallberichte die Stammzelltransplantation als bisher einzigen kurativen Therapieansatz zeigen (17, 18). Die in dieser Dissertation beschriebene Kohorte konnte dies in einem größeren Umfang demonstrieren. Es bestätigte sich ein schwerer natürlicher Krankheitsverlauf mit einer hohen Mortalität: Mit 20 Jahren waren nur noch 50% der Patienten am Leben und auch bei diesen zeigten sich hohe Raten von malignen Erkrankungen sowie lebensbedrohlichen Infektionen und zerebralen Ereignissen. In unserer Kohorte konnten wir zeigen, dass für diese Patienten mit einer Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung ein – im Allgemeinen – gutes Überleben erreicht werden kann und dass für diese Erkrankung kurative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Diese ist aufgrund des hohen Risikos auch für irreversible Organschäden für betroffene Patienten dringend und frühzeitig in Erwägung zu ziehen.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit u.a. den natürlichen Krankheitsverlauf, das Gesamtüberleben, die typischen laborchemischen Merkmale und Therapieoptionen der DOCK8-Defizienz charakterisieren und die Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption mit optimaler Berücksichtigung von Spender, Konditionierungsregime, Alter und Transplantationszeitpunkt definieren. Auf Basis dieser Arbeit sollte es besser möglich sein, Patienten mit DOCK8-Defizienz zu identifizieren und wirksam zu therapieren.

Zusammenfassung

Die DOCK8-Defizienz ist eine autosomal rezessive, seltene angeborene Erkrankung, die mit einem kombinierten Immundefekt mit Ekzemen, Infektionen und einer Prädisposition für Tumorerkrankungen einhergeht. 2009 konnte das verursachende Gen für diese ehemals als Unterform des Hyper-IgE-Syndroms bezeichnete Krankheit identifiziert werden.

Vor der hier vorliegenden Arbeit gab es keine systematische Erfassung des Verlaufs der Erkrankung und der Therapie an einem größeren Kollektiv. Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand großer Kohorten zwei wesentliche Fragestellungen zu beantworten:

- Charakterisierung der Symptome, des natürlichen Krankheitsverlaufs, typischer laborchemischer Veränderungen, der Prognose und der Therapieoptionen der DOCK8-Defizienz.
- Analyse der Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption und Definition von prognosebeeinflussenden Faktoren wie Alter, Konditionierung, Spender, etc.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um die Zusammenfassung von zwei retrospektiven, multizentrischen Studien, die diese beiden Fragestellungen als Studienziel hatten. Beide Studien sind in internationalen peer-reviewed Journalen publiziert.

In der ersten Studie konnte anhand eines Patientenkollektivs von 136 Patienten mit einem Gesamt-Follow-up von 1693 Patientenjahren gezeigt werden, dass Ekzeme, virale, bakterielle und fungale Infekte sowie Allergien und Abszesse das Krankheitsbild charakterisieren. 34 der 136 (25%) Patienten waren im Beobachtungszeitraum verstorben, hiervon 50 % an einer Infektion, gefolgt von malignen Erkrankungen (26%). Maligne Erkrankungen traten insgesamt bei 17% auf, mit einem medianen Alter von 12 Jahren. Das Gesamtüberleben der Kohorte lag bei 87% im Alter von 10, 47% mit im Alter von 20 und 33% im Alter von 30 Jahren. Das ereignisfreie Überleben – wobei als Ereignis das Vorliegen lebensbedrohlicher Infektionen, zerebraler Ereignisse (Infarkt, Vaskulitis oder Enzephalitis), maligner Tumoren oder der Tod des Patienten definiert wurden – lag bei 44% mit 10, 18% mit 20 und 4% mit 30 Jahren. Behandlungsoptionen, die je nach Patient zum Einsatz kamen, waren prophylaktische antivirale und antibakterielle Therapien, Immunglobuline und Stammzelltransplantationen. Laborchemisch zeigte sich vermehrt eine Eosinophilie, T-Zell Lymphozytopenie in unterschiedlicher Ausprägung, sowie mit dem Alter abnehmende IgM-Werte.

Die Studie für die zweite Fragestellung erfasste ein Patientenkollektiv von 81 Patienten mit einem medianen Alter von 9,7 Jahren die im Zeitraum 1995 bis 2015 eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Das Gesamtüberleben lag bei 84% (68/81 Patienten) nach zwei Jahren nach Stammzelltransplantation. Eine schwere akute GvHD des Schweregrades III oder IV trat bei 11% der Patienten auf, eine chronische GvHD bei 10%. Als beste Kombination für eine Stammzelltransplantation konnte ein MSD/MFD oder MUD-Spender mit einer Treosulfan- bzw. einer dosisreduzierten Busulfan-Konditionierung bei einer Transplantation ab dem Jahr 2010 identifiziert werden, auch zeigte sich ein Transplantationsalter unter 8 als prognostisch günstig. Nicht alle Symptome wurden durch eine Stammzelltransplantation gleich schnell korrigiert. Während Ekzeme und Infektionen prompt ansprachen, persistierten Nahrungsmittelallergien, Lungenfunktionseinschränkungen und Gedeihstörung oft länger.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit u.a. den natürlichen Krankheitsverlauf, das Gesamtüberleben, die typischen laborchemischen Merkmale und Therapieoptionen der DOCK8-Defizienz charakterisieren und die Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption mit optimaler Berücksichtigung von Spender, Konditionierungsregime, Alter und Transplantationszeitpunkt definieren. Auf Basis dieser Arbeit sollte es besser möglich sein, DOCK8-Patienten zu identifizieren und wirksam zu therapieren.

Literaturverzeichnis

1. Luther M. Lutherbibel1912.
2. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. Lancet (London, England). 1966;1(7445):1013-5.
3. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics. 1972;49(1):59-70.
4. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. The New England journal of medicine. 1999;340(9):692-702.
5. Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Golob K, LaFlam T, et al. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. The New England journal of medicine. 2007;357(16):1667-8.
6. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature. 2007;448(7157):1058-62.
7. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. The New England journal of medicine. 2007;357(16):1608-19.
8. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. The Journal of pediatrics. 2004;144(1):93-9.
9. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. The New England journal of medicine. 2009;361(21):2046-55.
10. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1289-302.e4.
11. Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegauf M, Mellouli F, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(5):1410-9, 9.e1-13.
12. Su HC. Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2010;10(6):515-20.
13. Keles S, Jabara HH, Reisli I, McDonald DR, Barlan I, Hanna-Wakim R, et al. Plasmacytoid dendritic cell depletion in DOCK8 deficiency: rescue of severe herpetic infections with IFN-alpha 2b therapy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(6):1753-5.e3.

14. Crawford G, Enders A, Gileadi U, Stankovic S, Zhang Q, Lambe T, et al. DOCK8 is critical for the survival and function of NKT cells. Blood. 2013;122(12):2052-61.
15. Ham H, Guerrier S, Kim J, Schoon RA, Anderson EL, Hamann MJ, et al. Dedicator of cytokinesis 8 interacts with talin and Wiskott-Aldrich syndrome protein to regulate NK cell cytotoxicity. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2013;190(7):3661-9.
16. Mizesko MC, Banerjee PP, Monaco-Shawver L, Mace EM, Bernal WE, Sawalle-Belohradsky J, et al. Defective actin accumulation impairs human natural killer cell function in patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):840-8.
17. Bittner TC, Pannicke U, Renner ED, Notheis G, Hoffmann F, Belohradsky BH, et al. Successful long-term correction of autosomal recessive hyper-IgE syndrome due to DOCK8 deficiency by hematopoietic stem cell transplantation. Klin Padiatr. 2010;222(6):351-5.
18. Gatz SA, Benninghoff U, Schutz C, Schulz A, Honig M, Pannicke U, et al. Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2011;46(4):552-6.
19. Barlogis V, Galambrun C, Chambost H, Lamoureux-Toth S, Petit P, Stephan JL, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for DOCK8 deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;128(2):420-22.e2.
20. Boztug H, Karitnig-Weiss C, Ausserer B, Renner ED, Albert MH, Sawalle-Belohradsky J, et al. Clinical and immunological correction of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following a reduced toxicity conditioning regimen. Pediatric hematology and oncology. 2012;29(7):585-94.
21. Chu EY, Freeman AF, Jing H, Cowen EW, Davis J, Su HC, et al. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. Archives of dermatology. 2012;148(1):79-84.
22. Dasouki M, Okonkwo KC, Ray A, Folmsbeel CK, Gozales D, Keles S, et al. Deficient T Cell Receptor Excision Circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2011;141(2):128-32.
23. McDonald DR, Massaad MJ, Johnston A, Keles S, Chatila T, Geha RS, et al. Successful engraftment of donor marrow following allogeneic hematopoietic cell transplantation in autosomal recessive Hyper IgE syndrome due to DOCK8 deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;126(6):1304-5.e3.

24. Randall KL, Chan SS, Ma CS, Fung I, Mei Y, Yabas M, et al. DOCK8 deficiency impairs CD8 T cell survival and function in humans and mice. The Journal of experimental medicine. 2011;208(11):2305-20.
25. Sanal O, Jing H, Ozgur T, Ayvaz D, Strauss-Albee DM, Ersoy-Evans S, et al. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency. Journal of clinical immunology. 2012;32(4):698-708.
26. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2014;153(1):104-8.
27. Papan C, Hagl B, Heinz V, Albert MH, Ehrt O, Sawalle-Belohradsky J, et al. Beneficial IFN-alpha treatment of tumorous herpes simplex blepharoconjunctivitis in dedicator of cytokinesis 8 deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(5):1456-8.
28. Ghosh S, Schuster FR, Adams O, Babor F, Borkhardt A, Comoli P, et al. Haploidentical stem cell transplantation in DOCK8 deficiency - Successful control of pre-existing severe viremia with a TCRass/CD19-depleted graft and antiviral treatment. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2014;152(1-2):111-4.
29. Metin A, Tavil B, Azık F, Azkur D, Ok-Bozkaya I, Kocabas C, et al. Successful bone marrow transplantation for DOCK8 deficient hyper IgE syndrome. Pediatric Transplantation. 2012;16(4):398-9.
30. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. J Clin Immunol. 2015;35(2):189-98.
31. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, Al-Mousa HA, Arnaout RK, Aydin RC, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with DOCK8 Deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018.
32. Olsen EM. Failure to thrive: still a problem of definition. Clinical pediatrics. 2006;45(1):1-6.
33. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C, Neiman P, Clift R, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donor, S. Transplantation. 1974;18(4):295-304.
34. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(12):945-56.
35. Gray RJ. A class of $ K $-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. The Annals of statistics. 1988;16(3):1141-54.

36. Cummings P. Analysis of Incidence Rates. London, England: CRC Press; 2020 2020.
37. European Society for Blood and Marrow Transplantation. [Available from: https://portal.ebmt.org/Contents/Research/TheWorkingParties/IEWP/Pages/Inborn-Errors.aspx.]
38. European Society for Immunodeficiencies. [Available from: http://www.esid.org.]
39. Al-Mousa H, Hawwari A, Alsum Z. In DOCK8 deficiency donor cell engraftment post-genoidentical hematopoietic stem cell transplantation is possible without conditioning. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(4):1244-5.
40. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2003;9(4):215-33.
41. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology (Basel, Switzerland). 1993;186(1):23-31.
42. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy. 2011;66(8):1114-21.
43. Pai SY, de Boer H, Massaad MJ, Chatila TA, Keles S, Jabara HH, et al. Flow cytometry diagnosis of dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):221-3.
44. Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;125(2):424-32.e8.
45. Zhang LY, Tian W, Shu L, Jiang LP, Zhan YZ, Liu W, et al. Clinical features, STAT3 gene mutations and Th17 cell analysis in nine children with hyper-IgE syndrome in mainland China. Scandinavian journal of immunology. 2013;78(3):258-65.
46. Kane A, Deenick EK, Ma CS, Cook MC, Uzel G, Tangye SG. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function. Current opinion in immunology. 2014;28:49-57.
47. Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. Current opinion in hematology. 2011;18(1):42-8.
48. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for PI; 2017: Inborn Errors Working Party; [Available from: https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATED!-EBMT-ESID-GUIDELINES-FOR-HAEMATOPOIETIC-STEM-CELL-TRANSPLANTATION-FOR-PI.]
49. Happel CS, Stone KD, Freeman AF, Shah NN, Wang A, Lyons JJ, et al. Food allergies can persist after myeloablative hematopoietic stem cell

transplantation in dedicator of cytokinesis 8-deficient patients. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;137(6):1895-8.e5.

Appendix

DOCK8 SURVEY

Center:

Patient identification #: _____ Gender: m / f

Date of last follow-up: _____*

Date of birth:_____* Ethnicity: _____

Reported in: O Zhang et al., NEJM 2009 O Engelhardt et al., JACI 2009 O other:_____

1. MUTATION ANALYSIS

Mutation: _____ O homozygous O compound heterozygous

DOCK8 western: O not done O protein present O protein absent

Consanguinity: O No O Yes O unknown

Affected relatives: O No O Yes; relationship: _____ ; Patient identification #::_____

relationship: _____ ; Patient identification #::_____

2. INFECTIONS

Recurrent upper respiratory infections; O No O Yes; infections/year: _____

Severe infections: O No O Yes: _____ organisms isolated: _____

Pneumatocele formation O No O Yes Bronchiectasis O No O Yes

Abscesse(s): O No O Yes; of O skin O internal organs, detail: _____

Candida infections O No O Yes; O mucosa O skin O nails O other: _____

Aspergillus infections O No O Yes, detail: _____

Other fungal infections O No O Yes, detail: _____

Viral infections	Skin	Eye(s)	Other	CNS	Local	Systemic	Recurrent	Chronic
Herpes simplex								
Varizella Zoster								
EBV	NA	NA			NA			
Molluscum contagiosum				NA				
Human papilloma virus				NA				
Other:								

3. ECZEMA O never O in the past O localized O generalized O difficult to treat; SCORAD: _____

4. ALLERGIES: O allergic rhinitis O asthma O food allergies O urticaria O anaphylaxis O other:___

5. MALIGNANCY O No O Yes; type/location: _____; date of diagnosis:_____ outcome:____

6. AUTOIMMUNITY O No O Yes: O hemolytic anemia O vasculitis O nephropathy O others: _____

7. VASCULAR FINDINGS O No O Yes, detail: O vasculitis of O CNS or O of _____

O ischemia, O bleeding, O aneurisma, or O vascular calcification; details: _____

8. FAILURE TO THRIVE O No O Yes, detail: O weight < 3rd percentile O height < 3rd percentile

9. LABORATORY RESULTS

Highest absolute eosinophil count: _____ Highest Serum IgE: _____ [IU/ml]

Lymphocyte proliferation O not done O normal O reduced to mitogens and antigen such as: _____

At last follow-up; or date:_____* Absolute lymphocyte count_____

Absolute CD3 _____ CD4 _____ CD8 _____ CD19 _____ CD14 _____ CD16/56 _____

TH17 cells O not done O normal O reduced to stimulation with: _____, details:_____

* Please add the date as follows MM/YY

DOCK8 SURVEY

Serum IgG: _____ [mg/dl] IgA: _____ [mg/dl] IgM: _____ [mg/dl]

10. SYMPTOMATIC THERAPY

O IVIG/SCIG; since: _____*; dosage used: _____; Benefit? O No O Yes; detail: _____

O Antibiotic prophylaxis since: _____*;drug(s) used: _____; Benefit? O No O Yes; detail: _____

O Antiviral prophylaxis since: _____*;drug(s) used: _____; Benefit? O No O Yes; detail _____

O Immunmodulation (e.g. IFNα) since: _____*;drug(s) used: _____; Benefit? O No O Yes; detail: _

O Other: _____ since: _____*; Benefit? O No O Yes; detail: _____

11. HSCT

Considered O Yes O Not considered, because:_____

Performed; @date: _____* Name of transplant center:_____

Donor: O MSD O MUD O MMFD O MFD O UCB HLA match ___/_____

Stem cell source: O BM O PB O CB Graft manipulation: _____

Conditioning [please provide total dose in mg/kg or mg/m^2]:

O TBI (Gy)	O cyclophosphamide	O rabbit ATG (Fresenius)
O oral busulfan	O melphalan	O rabbit ATG (Genzyme)
O i.v. busulfan	O thiotepa	O campath
O fludarabine	O other:	

Chimerism at last follow up [% of donor]	Global	MNC	Neutrophils	CD3	CD19	CD33	CD34	BM	PB
Date: _____* Day+ HSCT: _____								O	O

Acute GvHD O No O Yes; grade: _____ ; therapy: _____

Chronic GvHD O No O Yes; detail: O limited, O extensive; therapy: _____

Other complications O No O Yes; detail: _____

AR-HIES findings post transplant: O No O Yes, in details:

Findings	Disappeared	Improved	Worsened	Persisted	Or
Eczema					
Food allergies					
Malignancy					
Bacterial infections					
Fungal infections					
Pulmonary findings					
Others					

12. PRESENT STATUS: O alive O died, date of death: _____*; cause of death: _____

13. ADDITIONAL COMMENTS:

Date: _____ Submitting investigator: _____

Email address: _____

Phone: _____ Fax: _____

Please return by ESID online, FAX to x49-89-5160-4719, or email to malbert@med.lmu.de.
Thank you a lot for your effort and cooperation!

* Please add the date as follows MM/YY

Questionnaire HSCT	
UPN	
center	
sex	
dob	
date of tx	
donor (MSD, MFD, MUD, MMFD, UCB)	
hla match	
conditioning drug 1 (total dose)	
conditioning drug2 (total dose)	
conditioning drug3 (total dose)	
conditioning drug4 (total dose)	
conditioning drug5 (total dose)	
serotherapy (total dose)	
cell source	
graft manipulation	
gvhd proph	
agvhd (overall grade 0-4)	
cgvhd (NiH score 0-3)	
early complications (until d100)	
late complications (after d100)	
outcome	
cause of death	
date of death	
date last follow-up	
global chimerism at last f/u (% donor)	
t-cell chimerism at last f/u (% donor)	
rejection (yes/no)	
second HSCT? (if yes, please provide details in comments)	
off immunosuppression at last f/u	
off IVIG at last f/u	
previously published (where?)	
eczema	
allergies	
mollusca	
infections	
pulmonary function	
comments	
submitting physician	
e-mail	

Danksagung

An meinen Betreuer und Doktorvater Michael Albert.

An meinen Mann und meine vier tollen Söhne: Benjamin, Daniel, Christian und Timotheus.

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät

MMRS MUNICH MEDICAL RESEARCH SCHOOL

Eidesstattliche Versicherung

Aydin, Susanne

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

DOCK8-Defizienz: Klinischer und immunologischer Phänotyp und Therapieoptionen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Brunstorf, 15.12.2021

Ort, Datum

Susanne Aydin

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Lebenslauf Susanne Eva Aydin

Beruflicher Werdegang

15.08.2018-	Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendmedizin Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
2017-2018	Studienärztin am Helmholtz Zentrum München, Institut für Diabetesforschung Ärztliche Anstellung am Klinikum rechts der Isar der TU München
2015-2017	Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Landsberg am Lech

Hochschulstudium

2007-2015	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München **Abschluss:** ärztl. Approbation 21.05.2015
2004-2007	Studium der Neueren Deutschen Literaturwissenschaft an der Ludwig-Maximilians-Universität München Nebenfächer: Mediävistik, amerikanische Kulturgeschichte **Abschluss:** Magister Artium
2005-2006	zweisemestriges Auslandsstudium am Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA

Schulbildung

2002-2004	Besuch des Werner-Heisenberg-Gymnasiums, Garching b. München
1995-2002	Besuch des Franz-Marc-Gymnasiums, Markt Schwaben
1991-1995	Besuch der Grundschule in Anzing bei München

Publikationen

2021 Aydin et al: *Irradiation-free re-conditioning in children following graft failure of a T cell-depleted graft from a haploidentical parent* (Bone Marrow Transplantation 56, 1452-1454)

2018 Aydin et al: *Hematopoietic stem cell transplantation as treatment for patients with DOCK8 deficiency* (The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Vol 7, Issue 3, pp: 848-855)

Kick, Assfalg, Aydin, Ziegler et al:
Recruiting young pre-symptomatic children for a clinical trial in type 1 diabetes: The Fr1da Insulin Intervention study (Contemporary Clinical Trials Communications, Vol 11, pp: 170-173)

2017 Albert, Aydin et al: *Allogeneic stem cell transplantation in adolescents and young adults with primary immunodeficiencies*, (Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Vol 6, Issue 1, 01/2018: 298-301)

2015 Aydin et al: *DOCK8 Deficiency: Clinical and Immunological Phenotype and Treatment Options* (Journal of Clinical Immunology, 2015 Feb;35 (2):189-98)

2012 Albert, Aydin, Ochs et al: *Multi-Institutional Experience of HSCT for DOCK8 Deficiency* (Biology of Blood and Marrow Transplantation 02/2012,18(2):S.228)