

**Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Prognose von Patienten mit Septischer Granulomatose  
Konventionelle Therapie versus Stammzelltransplantation**

**zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin-Berlin**

**von**

**Cinzia Dedieu**

**aus Paris**

**Datum der Promotion:**

**03. Dezember 2021**



## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Dedieu, C., Albert, M. H., Mahlaoui, N., Hauck, F., Hedrich, C., Baumann, U., Warnatz, K., Roesler, J., Speckmann, C., Schulte, J., Fischer, A., Blanche, S., von Bernuth, H., & Köhl, J.-S. (2020). **Outcome of chronic granulomatous disease—Conventional treatment vs stem cell transplantation.** *Pediatric Allergy and Immunology*, 2020;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/pai.13402>

Außerdem wurde über einzelne Patienten in folgenden Publikationen berichtet:

Dedieu, C., Röhmel, J., Kölsch, U., Roesler, J., Bassir, C., Rösen-Wolff, A., Unterwalder, N., Meisel, C., Köhl, J.-S., & von Bernuth, H. (2016). **Elektive Stammzelltransplantation bei septischer Granulomatose.** *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2016;164(3), 237–240.  
<https://doi.org/10.1007/s00112-015-3449-x>

Dedieu C, Landwehr-Kenzel S, Thee S, Oevermann L, Voigt S, Marggraf K, Schulte J, Lau S, Roesler J, Köhl J.S, von Bernuth H. **Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) cures therapy-refractory aspergillosis in chronic granulomatous disease (CGD).** *Pediatric Journal of Infectious Disease*, *in press*.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstrakt.....</b>	<b>9</b>
a. Deutsch.....	9
b. English.....	10
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>11</b>
a. Definition und Epidemiologie der Septischen Granulomatose.....	11
b. Pathophysiologie der Septischen Granulomatose.....	11
c. Klinisches Bild der Septischen Granulomatose.....	13
i. Rezidivierende Infektionen.....	13
1. Häufigkeit und betroffene Organe.....	13
2. Infektionserreger.....	13
3. Infektionsschwere und Mortalität .....	14
ii. Autoinflammation und Autoimmunität.....	15
d. Therapiemöglichkeiten, Prognose und Fragestellung.....	15
i. „Konventionelle“ Therapie mit Antiinfektiva und Immunsuppression.....	15
ii. Prognose nach konventioneller Therapie.....	17
iii. Stammzelltransplantation.....	18
iv. Neue Therapiemöglichkeiten.....	19
v. Fragestellung .....	20
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>22</b>
a. Datensammlung.....	22
b. Ethik.....	22
c. Patienten.....	23
d. Definitionen.....	23
e. Endpunkte.....	24
f. Stammzelltransplantation.....	26
g. Statistische Methoden.....	26
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>

a. Patienten-Charakteristika.....	27
b. Hauptkriterium.....	29
c. Schwerwiegende Komplikationen .....	30
d. Infektionen.....	32
e. Inflammatorische Komplikationen.....	34
f. Immunmodulatorische/suppressive Therapie.....	36
g. Anthropometrische Messungen.....	37
h. Gesamtüberleben- <i>Overall survival</i> (OS) .....	39
i. <i>Graft-Failure</i> und Engrafted Überleben- <i>Event free survival</i> (EFS).....	41
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>45</b>
<b>6. Referenzen.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>62</b>
<b>8. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen.....</b>	<b>63</b>
<b>9. Curriculum vitae.....</b>	<b>66</b>
<b>10. Publikationen und Vorträge.....</b>	<b>67</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>69</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> .....	28
Patienten Charakteristika.	
<b>Tabelle 2a:</b> .....	29
Frequenz der Komplikationen vor und nach Beginn der konventionellen Therapie.	
<b>Tabelle 2b:</b> .....	29
Frequenz der Komplikationen unter konventioneller Therapie versus nach Stammzelltransplantation.	
<b>Abbildung 1:</b> .....	30
(A) Gesamtüberleben <i>overall survival</i> OS) und (B) <i>severe complication-free survival</i> (CFS) für alle CGD Patienten.	
<b>Abbildung 2:</b> .....	32
Geschätzte <i>severe complication free-survival</i> (CFS) für Patienten nach Stammzelltransplantation (HSCT) im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie (CT).	
<b>Abbildung 3:</b> .....	33
Relative Frequenz von Infektionen bei Patienten unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (B).	
<b>Abbildung 4:</b> .....	34
Relative Frequenz der Erreger für alle Patienten unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (C); nach Infektfokus (B, D).	
<b>Abbildung 5:</b> .....	36
Frequenz inflammatorischer Komplikationen unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (B).	
<b>Abbildung 6:</b> .....	37
Verlauf Z-Score für Größe (A) und Gewicht (B).	
<b>Abbildung 7:</b> .....	39
Z-Score für Größe (oben) und Gewicht (unten) unter konventioneller Therapie (A, A1 und C, C1) und für Patienten der Gruppe HSCT (B und D).	

<b>Abbildung 8:</b> .....	40
Geschätztes <i>overall survival</i> (OS) von Patienten nach Stammzelltransplantation (HSCT) im Vergleich zu konventioneller Therapie (CT). (A) OS der gesamten HSCT versus CT Kohorte (B) OS nach HSCT stratifiziert nach aktiver Komplikation zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zur gesamten CT Kohorte. (C) OS nach Stammzelltransplantation stratifiziert nach aktiver Pilzinfektion zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zur gesamten CT Kohorte. (D) OS nach Stammzelltransplantation stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zu CT Patienten stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der ersten schweren Komplikation.	
<b>Abbildung 9:</b> .....	42
Geschätztes <i>overall survival</i> (OS) nach Stammzelltransplantation (A) für die gesamte Kohorte. OS nach Stratifizierung nach (B) aktiver Komplikation zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation oder (C) Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation. Unten: Geschätztes <i>Event free survival</i> (EFS) nach Stammzelltransplantation (D) für die gesamte Kohorte. EFS nach Stratifizierung nach (E) HLA Kompatibilität oder (F) Alter zum Zeitpunkt der Diagnose.	
<b>Tabelle 3:</b> .....	43
Stammzelltransplantation Details und Outcome.	



## 1. Abstrakt

### a. Deutsch

Hintergrund: Patienten mit Septischer Granulomatose leiden an rezidivierenden Infektionen und Inflammationen, sowie reduzierter Lebensqualität und Lebenserwartung. Die konventionelle Therapie mit lebenslanger antibiotischer und antimykotischer Prophylaxe verlängert die Lebenserwartung. Das Risiko für Infektionen und inflammatorische Komplikationen bleibt jedoch hoch. Allogene Stammzelltransplantation ist derzeit die einzige breit etablierte kurative Therapie für diese Erkrankung. Während die Verträglichkeit der Transplantation seit der Entwicklung der submyeloablative Konditionierung deutlich verbessert wurde, stehen einige Fragen weiterhin zur Debatte. Profitieren alle Patienten mit Septischer Granulomatose von der Stammzelltransplantation? Sind vorliegende Infektionen und nicht infektiöse Inflammationen relevante Risikofaktoren für einen schlechten Transplantationsverlauf? In welchem Alter soll die Stammzelltransplantation durchgeführt werden?

Methode: Unsere Studie vergleicht retrospektiv die Prognose von 104 Patienten mit Septischer Granulomatose in sechs europäischen Zentren: 54 Patienten erhielten eine konventionelle Therapie und 50 Patienten wurden mit Stammzelltransplantation behandelt. Gesamtüberleben (*Overall Survival OS*), sowie Überleben ohne Komplikation (*Complication-free Survival CFS*), *Engrafted Überleben* (EFS), Häufigkeit von Komplikationen, Größe und Gewicht wurden verglichen und mögliche Einflussfaktoren auf die Prognose wurden getestet.

Ergebnisse: (Aus der Publikation, Dedieu, 2020, Übersetzung durch den Autor) Unter konventioneller Therapie waren 7 (13%) der Patienten nach einer medianen Zeit von 16,2 Jahren [interquartile range (IQR) 7,0-18,0] verstorben. Die Überlebenschance ohne schwere Komplikation lag mit 20 Jahren bei 10 ( $\pm 3\%$ ) (Mittelwert, SD). 85% der Patienten erlitten mindestens eine Infektion und 76% der Patienten mindestens eine inflammatorische Komplikation. 44 (88%) transplantierten Patienten hatten nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,3 Jahren [IQR 0,8-4,9] nach Stammzelltransplantation überlebt. 6 (12%) waren an Infektionen verstorben. Besonders gute Ergebnisse wurden bei Patienten, die vor dem 8. Lebensjahr ( $96\pm 4\%$ ) oder ohne aktive schwere Komplikation (100%) transplantiert wurden, erreicht. Ein Transplantatversagen trat bei 8 (16%) der Patienten auf; 6 (12%) hatten eine akute, therapiebedürftige GvHD. Im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie hatten Patienten nach Stammzelltransplantation signifikant weniger Infektionen, inflammatorische Komplikationen, operative Eingriffe und stationäre Aufnahmen (mediane Frequenz 1,7 [IQR 0,8-3,2] pro Jahr versus 0 [IQR 0,0-0,05] nach dem ersten

Transplantationsjahr). Während Patienten unter konventioneller Therapie eine progressive Verschlechterung des Wachstums und der Gewichtszunahme zeigten, wiesen Patienten nach Stammzelltransplantation ein Aufholwachstum auf.

Zusammenfassung: Die Stammzelltransplantation bessert die Prognose der Septischen Granulomatose und sollte bei allen Patienten mit verfügbarem kompatiblen  $\geq 9/10$  HLA-identem Spender angestrebt werden. Sie sollte vor dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen der Grunderkrankung erfolgen. Obwohl auch Patienten die nach dem 8. Lebensjahr oder mit aktiven Komplikationen (insbesondere aktiver Pilzinfektion) transplantiert werden von der Behandlung profitieren, müssen diese weiterhin als Hoch-Risiko Patienten betrachtet werden.

## **b. English**

Background: Patients with Chronic Granulomatous Disease (CGD) are at risk for recurring infections and non-infectious inflammation, reduced quality of life and limited life expectancy. Conventional treatment (CT) with life-long anti-bacterial and anti-fungal prophylaxis prolongs lifespan but does not eliminate the lifelong risk of infection and inflammation. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the only widely available curative option for this disease. Although HSCT with reduced toxicity conditioning has improved disease-free survival rates, it remains debated whether all patients with CGD benefit from HSCT, whether pre-existing infections and non-infectious inflammation are risk factors and at what age HSCT should be performed.

Methods: We retrospectively compared 104 conventionally treated CGD patients followed in six European centers, of whom 50 underwent HSCT. Overall survival (OS), severe complication free survival (CFS), event-free survival (EFS), frequency of complications, height and weight were compared in patients on CT versus patients after HSCT. Correlation between transplantation outcome and patient characteristics or medical history was tested.

Results: (Aus der Publikation, Dedieu, 2020) On conventional treatment, 7 patients (13%) died after a median time of 16,2 years [interquartile range (IQR) 7,0-18,0]. Survival without severe complications was  $10\pm 3\%$  (mean $\pm$ SD) at the age of 20 years; 85% of patients developed at least one infection, 76% one non-infectious inflammation. After HSCT, 44 patients (88%) were alive at a median follow-up of 2,3 years (IQR 0,8-4,9): Six patients (12%) died from infections. Survival after HSCT was significantly better for patients transplanted  $\leq 8$  years ( $96\pm 4\%$ ) or for patients without active complications at HSCT (100%). Eight patients suffered from graft failure (16%), six (12%) developed acute graft-versus-host disease requiring systemic treatment. Conventionally treated

patients developed events that required medical attention at a median frequency of 1,7 (IQR 0,8-3,2) events per year versus 0 (IQR 0,0-0,5) in patients beyond the first year post-HSCT. While most conventionally treated CGD-patients failed to thrive, catch-up growth after HSCT in surviving patients reached the individual percentiles at the age of diagnosis of CGD (Dedieu, 2020).

Conclusion: Curative therapy of CGD with stem cell transplantation improves the prognosis of the disease and should be considered for all young patients with a  $\geq 9/10$  HLA-matched available donor, when possible at a young age and before occurring of severe complications. Patients older than 8 years of age and with active severe complication (especially fungal infection) can benefit from the HSCT but shall still be considered as high risk for the procedure.

## 2. Einleitung

### a. Definition und Epidemiologie der Septischen Granulomatose

Die Septische Granulomatose (Chronic Granulomatous Disease CGD) ist ein angeborener Immundefekt, der chronische Inflammationen und rezidivierende, bakterielle und fungale Infektionen verursacht. Die Erkrankung wurde zuerst 1954 (Janeway, 1954) und 1957 (Berendes, 1957) beschrieben und betrifft mindestens 1/200 000 bis 1/250 000 Neugeborene (Winkelstein, 2000; Arnold, 2017).

### b. Pathophysiologie der Septischen Granulomatose

Genetische Grundlage sind angeborene Störungen in Proteinen des *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH)-Komplexes (Roos, 2014). Dadurch ist die Produktion von Sauerstoffradikalen erheblich eingeschränkt und Phagozyten können phagozytierte Bakterien und Pilze nicht abtöten. Die Vererbung beruht in 70% der Fälle auf Mutationen des *CYBB*-Gens (X-Chromosom) und geht mit verminderter Bildung von  $gp91^{phox}$  einher. Diese Vererbung erklärt, warum die meisten Patienten männlich sind. Die häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Formen treten in Europa und Nordamerika auf: Mutationen in *NCF1*, kodierend für  $p47^{phox}$  mit ca. 20%; in *CYBA* für  $p22^{phox}$  mit ca. 5%; in *NCF2* für  $p67^{phox}$  mit ca. 5% und *CYBC1* (Arnadottir, 2018). Autosomal rezessive Mutationen in *NCF4* verursachen ein ähnliches, aber gesondertes Krankheitsbild, geprägt durch Hyperinflammation ohne erhöhte Anfälligkeit für invasive bakterielle und Pilzinfektionen (van de Geer, 2018). Die Diagnose wird durch den Nachweis einer fehlenden oder stark eingeschränkten Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (ROM) in Granulozyten und Monozyten nach Stimulation mit Phorbol ester (PMA) gestellt. Ein einmalig auffälliger Funktionstest muss durch eine

zweite unabhängige Methode aus einer zweiten Blutprobe (beispielsweise Messung von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{O}_2^-$ ) bestätigt und/oder die Diagnose molekulargenetisch gesichert werden (Holland, 2013; Roos, 2014).

Ein weit verbreiteter Test zur Messung der Sauerstoffradikale ist der Dihydrorhodamin 1, 2, 3 (DHR)-Test. Vorteil dieser Untersuchung ist die relativ einfache praktische Durchführung und die Messung in jeder einzelnen Zelle, so dass unterschiedlich betroffene Zellpopulationen (zum Beispiel bei X-CGD-Überträgerinnen) identifiziert werden können. Dieser Test basiert auf der Flow-zytometrischen Messung von Rhodamin 1,2,3 nach Oxydation von DHR durch  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Die Reaktion setzt die Anwesenheit von funktionstüchtiger NADPH-Oxidase und aktiver Peroxydase voraus, insbesondere von Myeloperoxydase, die in neutrophilen Granulozyten exprimiert wird. Daher kann eine Myeloperoxydase-Defizienz zu einem falsch negativen DHR-Test führen und muss als Differenzialdiagnose der Septischen Granulomatose sicher ausgeschlossen werden. Die Fehldiagnose von Septischer Granulomatose bei Myeloperoxydase Defizienz kann ernsthafte Folgen haben, da beide Erkrankungen sich in ihrer Prognose und ihrer Behandlung wesentlich unterscheiden (Milligan, 2016). Es stehen noch weitere Tests zur spezifischen Diagnostik der Septischen Granulomatose zur Verfügung. Der Nitroblue-Tetrazolium-Test (NBT) zum Nachweis der  $\text{O}_2^-$  - Produktion basiert auf einer Konversion von gelbem NBT in blau-schwarzes Formazan und unterscheidet Septische Granulomatose (NBT-Test auffällig) von Myeloperoxydase-Defizienz (NBT-Test unauffällig). Obwohl dieser Test weit verfügbar ist, ist sein Nachteil eine relativ aufwändige Ausführung und eine subjektive Variabilität in der Interpretation. Der Ferricytochrom-c-Reduktionstest erlaubt die direkte Messung von  $\text{O}_2^-$  und ist bei MPO-Defizienz ebenfalls nicht falsch positiv. Dieser Test ist aber nur in ausgewählten Forschungslaboren verfügbar. Für Labore, die diese Tests nicht durchführen können, wurde von Mauch und al. eine Möglichkeit zur Unterscheidung von Myeloperoxydase-Defizienz und Septischer Granulomatose auch mittels DHR-Tests vorgeschlagen: da der DHR-Test im Vollblut durchgeführt wird, kann die  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Produktion in eosinophilen und neutrophilen Granulozyten differenziert analysiert werden. Der DHR-Test zeigt bei Septischer Granulomatose wegen der in beiden Zellen vorhandenen Einschränkung der NADPH-Oxidase sowohl in eosinophilen als auch in neutrophilen Granulozyten ein pathologisches Ergebnis, bei Myeloperoxydase-Defizienz nur in neutrophilen Granulozyten (Mauch, 2007).

### c. Klinisches Bild der Septischen Granulomatose

Das klinische Bild der Septischen Granulomatose ist von rezidivierenden Infektionen und rezidivierender, teils schleichend persistierender Autoinflammation und Autoimmunität geprägt.

#### i. Rezidivierende Infektionen

##### 1. Häufigkeit und betroffenen Organe

Mehrere Studien haben retrospektiv die Frequenz von Infektionen bei nicht-transplantierten Patienten mit Septischer Granulomatose unter antibiotischer und antimykotischer Prophylaxe beschrieben. Eine multizentrische italienische Serie (Martire, 2008), schätzte diese Frequenz auf 0,64 Infektionen pro Patientenjahr für alle Infektionen und 0,26 pro Patientenjahr für schwere Infektionen (definiert als Notwendigkeit einer stationären Aufnahme/ intravenösen antibiotischen Therapie/ Todesursache). Cole und al. (2013) zeigten in einer Kohorte von 32 Patienten in Großbritannien und Irland eine Frequenz von 0,29 Infektionen pro Patientenjahr. Marciano und al. (2015) zeigten in einer Studie mit 268 Patienten in Maryland, USA, eine deutlich niedrigere Frequenz von 0,0726 Infektionen pro Patientenjahr. Jedoch wurden in dieser Studie nur mikrobiologisch dokumentierte Infektionen berücksichtigt. Die **Lunge** (Pneumonie oder Lungenabszess) ist am häufigsten betroffen. Der Anteil von Patienten, die mindestens einmalig eine Lungenentzündung hatten, wurde zwischen 48,5% (Martire, 2008) und 87% (Marciano, 2015) geschätzt. Zwischen 25% (Marciano, 2015) und 53% der Patienten (Winkelstein, 2000) entwickelten mindestens einmalig eine **Lymphadenitis**. **Leberabszesse** wurden bei 21% (0,02 pro Patientenjahr) (Martire, 2008) bis 32% der Patienten (Marciano, 2015) festgestellt. Häufig treten bei Septischer Granulomatose auch **Haut- und Weichteilinfektionen** (38% der Patienten (Martire, 2008) bis 51% der Patienten (van den Berg, 2009)), **Enteritis** (25% der Patienten (Martire, 2008)), **Perianalabszesse** (15% der Patienten, (Martire, 2008)), **Osteomyelitis** (8,5% der Patienten (Martire, 2008) bis 25% der Patienten (Winkelstein, 2000)), **Arthritis** (8% der Patienten (van den Berg, 2009)), **Hirnabszesse** (7% der Patienten (van den Berg, 2009)) und **Sepsis** (15% der Patienten (Martire, 2008), 20% der Patienten (van den Berg, 2009)) auf.

##### 2. Infektionserreger

Die Häufigkeit der ursächlichen Erreger kann nur abgeschätzt werden, da diese in den meisten Fällen nicht identifiziert werden. In einer europäischen Kohorte von 429 Patienten (van den Berg, 2009) wurde bei 72% der Lungeninfektionen, 80% der Lymphadenitis und 70% der Leberabszesse kein Erreger isoliert. **Staphylococcus aureus** betrifft ungefähr 30% der Patienten (van den Berg, 2009; Marciano, 2015), vor allem bei Lymphadenitis (31% der Fälle) (Marciano, 2015)), und

Leberabszessen (50% (Winkelstein, 2000)) bis 86% der Fälle (Marciano, 2015)) und bei Haut- und Weichteilinfektionen (27% der Fälle, (Winkelstein, 2000)). Das Risiko einer **Aspergillusinfektion** (vor allem *A. fumigatus*, aber auch mit niedrigerer Inzidenz *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. tanneri*) wird auf 25-40% über die gesamte Lebenszeit eingeschätzt (Winkelstein, 2000; Beauté, 2011). *Aspergillus spp* wurden bei 44% der Patienten mit mikrobiologisch gesicherten Infektionen nachgewiesen (Marciano, 2015). Die Inzidenz für schwere Infektionen ist signifikant niedriger für Patienten mit einer Restproduktion reaktiver Sauerstoffmetabolite ( $O_2^- > 2,3 \text{ nmol} / 10^6 \text{ Zellen} / \text{h}$ ) (Kuhns, 2010; Marciano, 2015). *Aspergillus* wird vor allem bei Pneumonie (18% der Fälle (van den Berg, 2009)) bis 41% der Fälle von Pneumonie (Winkelstein, 2000)), Lungenabszessen (23% der Fälle, (Winkelstein, 2000)), sowie Hirnabszessen (58% der Fälle, (Winkelstein, 2000)) nachgewiesen. *Aspergillusinfektionen* sind weiterhin die führende Todesursache für die meisten Patienten (35% der Todesfälle (Winkelstein, 2000; Marciano, 2015)). Jedoch sank die Mortalität durch invasive *Aspergillusinfektionen* nach der Einführung von neuen antimykotischen Therapien seit 1995 (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol) und der prophylaktischen Gabe von Itraconazol von 40% auf 6% ( $p = .06$ ) (Blumental, 2001; Welzen, 2011; King, 2016). ***Burkholderia cepacia*** wird auch häufig isoliert (17% der Patienten (Marciano, 2015)), und verursacht vor allem lebensbedrohliche Lungenentzündungen (8% der Fälle von Pneumonie (Winkelstein, 2000)) und Bakteriämie (12% der Fälle (Winkelstein, 2000)). Es handelt sich um aggressive Infektionen, die die zweithäufigste Todesursache ausmachen (18% der Todesfälle (Winkelstein, 2000)). ***Serratia marscecens*** gilt als weiterer typischer Krankheitserreger der Septischen Granulomatose. Er wird aber nur sporadisch nachgewiesen (4% der Infektionen (van den Berg, 2009)), vor allem bei Osteomyelitis (8% (van den Berg 2009), bis 29% (Winkelstein, 2000)), Lymphadenitis (9%, (Winkelstein, 2000)), und Hautabszessen (15%, (Winkelstein, 2000)). ***Nocardia species*** sind seltene, aber typische Erreger bei Septischer Granulomatose. Die Inzidenz wurde auf 0,81 pro 100 Patientenjahre geschätzt (Marciano, 2015), vor allem bei Pneumonie (7% der Fälle, (Winkelstein, 2000)) und Lungenabszessen (7% der Fälle, (Winkelstein, 2000)).

### 3. Infektionsschwere und Mortalität

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Septischer Granulomatose mindestens einmal im Leben an einer schweren Infektion erkrankt ist sehr hoch. In der Kohorte von Marciano und al. (2015), hatten nur 3 % der Patienten keine schwere Infektion entwickelt. Bei 5% der Patienten beschränkten sich die Infektionen auf die Haut. Alle diese Patienten hatten eine autosomal-rezessive Form der Erkrankung – vermutlich mit einer gewissen Restfunktion der NADPH-Oxidase. Eine kleine Gruppe

von Patienten (17%) hatte nur eine schwere Infektion gehabt. In den 2 häufigsten Formen, Defekte in p47<sup>phox</sup> und gp91<sup>phox</sup>, hatten jeweils 47% und 51% der Patienten 5 oder mehr schwere Infektionen (Marciano, 2015). Infektionen sind die führende Todesursache, vor allem Pneumonie (21% der Todesfälle), und Septikämie (19% der Todesfälle) (van den Berg, 2009). *Aspergillus spp* sind die häufigste Ursache einer Pneumonie (35% der Fälle), *Burkholderia cepacia* ist die häufigste für eine Septikämie (18% der Fälle) (Winkelstein, 2000).

#### ii. Autoinflammation und Autoimmunität

Zusätzlich zu rezidivierenden Infektionen leiden Patienten mit Septischer Granulomatose an inflammatorischen Komplikationen. Der genaue Mechanismus dieser gestörten inflammatorischen Antwort ist zum größten Teil noch unklar (von Bernuth, 2003; von Bernuth, 2004; Schäppi, 2008; Roxo-Junior, 2014). Autoinflammatorische Entzündungen können in allen Organen auftreten und sich histologisch und mikroskopisch als Granulome (typisch ist die Ansammlung pigmentierter Makrophagen und eine Eosinophilie) ohne Erregernachweis präsentieren (Schuetz, 2007; Kuijpers, 2012). Der Befall des Magen-Darm-Traktes, insbesondere des Colons, verursacht ein Morbus-Crohn-ähnliches Krankheitsbild, das auch ohne Granulome auftreten kann (Schäppi, 2001; Levine, 2005). Im Bereich des Ösophagus, des Pylorus, des Harntraktes oder der Bronchien können Granulome Obstruktionen verursachen. Bei einigen Patienten mit Septischer Granulomatose entwickelt sich eine chronische Inflammation der Lunge mit nachfolgender respiratorischer Insuffizienz. Seltener können auch ein discoider oder systemischer Lupus, eine IgA-Nephropathie, Arthritis oder Idiopathische Thrombozytopenische Purpura auftreten (Song, 2011). Eine französische Serie von 2014 zeigte eine Inzidenz von 0,15 inflammatorischen Episoden pro Patientenjahr. 88,2% der betroffenen Patienten zeigten einen Befall des Gastrointestinaltraktes, 26,4% der Lunge, 17,6% des Urogenitaltraktes und 8,8% der Augen. Patienten mit einer X-chromosomalen Erkrankung hatten ein 2-mal höheres Risiko für inflammatorische Komplikationen als Patienten mit autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen (Magnani, 2016). Die erste inflammatorische Komplikation trat im Durchschnitt später als die erste Infektion auf (11,3 Jahre versus 0,94 Jahre (Dunogué, 2017)).

#### d. Therapiemöglichkeiten, Prognose und Fragestellung

##### i. "Konventionelle" Therapie - Prophylaxe mit Antiinfektiva

Die als „konventionell“ oder „konservativ“ bezeichnete Therapie basiert auf der kontinuierlichen Verabreichung einer anti-infektiösen Prophylaxe. Mit dem prophylaktischen Einsatz von Trimethoprim-sulfamethazol (5 mg/kg in 2 Einzeldosen/ d), konnte die Frequenz von bakteriellen

Infektionen bei Patienten mit autosomal-rezessiver-Septischer Granulomatose von 7.1 zu 2.4 pro 100 Patientenmonate ( $p < .01$ ) und von 15.8 zu 6.9 Infektionen pro 100 Patientenmonate ( $p = .06$ ) bei Patienten mit X-chromosomal vererbter Septischer Granulomatose reduziert werden (Margolis 1990). Der Einsatz von Trimethoprim, Dicloxacillin oder Fluoroquinolonen ist im Falle einer Allergie gegen Sulfamethazol oder eines G6PD-Mangels möglich. Zum Vorbeugen von Pilzinfektionen ist die Einnahme von Itraconazol (4-8 mg/kg in zwei Einzeldosen, oder 100 mg/Tag für Patienten < 13 Jahre oder < 50 kg, 200 mg/Tag für Patienten > 13 Jahre oder 50 kg) oder alternativ Posaconazol wirksam und gut verträglich (Gallin, 2003; Segal, 2005; Leiding, 2012). Der prophylaktische Einsatz von IFN $\gamma$  (50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ) basiert auf der Beobachtung einer gesteigerten Aktivität neutrophiler Granulozyten gegen *Aspergillus in vitro* (Rex, 1991) und niedrigerer Infektionsraten im Tierversuch (Jackson, 2001). Jedoch haben zwei prospektiven Studien zum Einsatz von IFN $\gamma$  bei Patienten mit Septischer Granulomatose widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Während eine prospektive Placebo-kontrollierte Studie eine Reduzierung von 70% der Frequenz und der Schwere von Infektionen bei Patienten mit Septischer Granulomatose zeigte (International Cooperative Study, 1991), fand eine italienische Studie keinen Vorteil beim Einsatz von IFN $\gamma$  zusätzlich zur antibiotischen und antimykotischen Therapie (Martire, 2008). Alle Impfungen, mit Ausnahme der BCG-Impfung, werden empfohlen.

Diese Prophylaxe muss von vierteljährlichen Arztkontrollen mit gründlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung und regelmäßigem Einsatz bildgebender, laborchemischer und anderer apparativer Methoden auch bei asymptomatischen Patienten begleitet werden (Roesler, 2005; Roos, 2016). Insbesondere Lungeninfektionen durch *Aspergillus* bleiben lange klinisch unauffällig. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion muss eine frühzeitige und breite intravenöse Therapie erfolgen, die sich gegen *Staphylococcus aureus* und Gram negative Bakterien inklusive *Burkholderia cepacia* und *Nocardia spp* richtet. Hierfür ist der Einsatz von Vancomycin/Teicoplanin, Clindamycin oder Oxacillin in Kombination mit Ceftazidim oder einem Carbapenem zu empfehlen (Roos, 2016; Arnold, 2017). Bei Resistenz gegen Ceftazidim kann die Erweiterung mit hoch dosiertem Trimethoprim-sulfamethazol hilfreich sein (Roos, 2016; Arnold, 2017). Zusätzlich muss bei Verdacht auf oder Nachweis von Pilzinfektionen frühzeitig gegen diese behandelt werden. Voriconazol ist dann das Mittel der ersten Wahl. Alternativ können liposomales Amphotericin B, Caspofungin oder Posaconazol als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden (Roos, 2016; Arnold, 2017). Die Behandlung von inflammatorischen Komplikationen verlangt den Einsatz immunmodulativer oder immunsuppressiver Medikamente und wird durch die so hervorgerufene iatrogene Erhöhung des Infektionsrisikos verkompliziert (Magnani, 2016). Der Einsatz von Kortikoiden ist meistens bei



Kolitis wirksam, jedoch tritt häufig ein Rezidiv nach Reduzierung oder Absetzen der Therapie auf. Außerdem ist die Einnahme von Kortikoiden mit Osteoporose, Wachstumsstörungen und metabolischen Nebenwirkungen verbunden. Kortikoide haben auch eine gute Wirksamkeit bei obstruktiven Komplikationen gezeigt (Chin, 1987; Danziger, 1993). Außerdem können Kortikoide zur erfolgreichen Behandlung Therapie-refraktärer oder rezidivierender Infektionen sowie von Leberabszessen oder Pneumonien (*Nocardia* oder Pilz) beitragen (Lublin, 2002; Yamazaki-Nakashimada, 2006; Siddiqui, 2007; Freeman, 2011; Leiding, 2012; Marciano, 2015). Zur Behandlung der CGD-Colitis kommen verschiedene Medikamente, die auch bei Morbus Crohn eingesetzt werden, in Frage. Entzündungshemmende Medikamente wie 5-Aminosalicylic (5-ASA), Sulfasalazin, Mesalazine bieten eine Alternative zu Kortikoiden. Immunmodulative Medikationen sowie Aziathioprin (Zanditenas, 2004; Marks, 2009), oder Hydrochloroquine haben eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bewiesen (Arlet, 2008). Der Einsatz von TNF $\alpha$ -Blockade bleibt umstritten. So wurde Infliximab nur in kleinen Serien von Patienten mit CGD-Colitis eingesetzt, und ging mit guter Kontrolle der Inflammation aber auch deutlich erhöhter Frequenz schwerer, zum Teil tödlicher Infektionen einher (Uzel, 2010; Magnani, 2016). Anakinra (IL1 $\beta$ -Rezeptor Antagonist) wurde ebenfalls vorgeschlagen, aber seine insbesondere langfristige Wirksamkeit muss noch weiter untersucht werden (Meissner, 2010; Dinarello, 2012; de Luca, 2014; van de Veerdonk, 2014; Hahn, 2015). Thalidomid wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit therapierefraktären inflammatorischen Komplikationen eingesetzt und zeigte gute Ergebnisse, ohne Steigerung des Infektionsrisikos. Bei dieser Therapie müssen die hohe Teratogenität und die mögliche Neurotoxizität beachtet werden (Sokol, 2009; Freudenberg, 2010; Noel, 2013).

#### ii. Prognose unter konventioneller Therapie:

Die konventionelle Therapie auf Basis der prophylaktischen Gabe von Cotrimoxazol und Itrakonazol und Einsatz von Immunsuppression bei Bedarf hat die Prognose der Septischen Granulomatose zwar deutlich verbessert, jedoch dürfte der Überlebensmedian insgesamt weiterhin nur bei ca. 30 – 40 Jahren liegen (Van den Berg, 2009; Kuhns, 2010; Marciano, 2015). Eine normale Lebensqualität und Lebenserwartung ist im Allgemeinen selbst mit lebenslanger und konsequenter anti-infektiöser Prophylaxe bei keiner Variante der Septischen Granulomatose zu erreichen. Nur einzelne Patienten werden über 60 Jahre alt (Cole, 2013; Dunogué, 2017). Die jährliche Sterberate wird auf 2% für die autosomal rezessiv vererbten und 5% für die X-chromosomal rezessiv vererbten Formen geschätzt (Winkelstein, 2000). Kuhns und al. (2010) zeigten, dass das Ausmaß einer residuellen Produktion von Sauerstoffradikalen positiv mit dem Überleben von Patienten mit Septischer Granulomatose

korreliert, unabhängig von dem betroffenen Gen: Patienten mit Restaktivität der NADPH-Oxidase hatten einen milderen Krankheitsverlauf und höhere Überlebenschancen als Patienten ohne NADPH-Restaktivität. Mehreren Studien berichten über eine Überlebensrate von 78-88% mit 10 Jahren, 73-87% mit 20 Jahren und 46-55% mit 30 Jahren (Jones, 2008; Martire, 2008; Kuhns, 2010). Eine retrospektive Studie über 80 erwachsene Patienten mit Septischer Granulomatose in Frankreich zeigte eine ähnliche jährliche Frequenz der Infektionen im Kindesalter (vor 16 Jahren) mit der im Erwachsenenalter (nach 16 Jahren) (Median 0,25 [0; 0,81] versus 0,15 [0; 2,74]). Die jährliche Frequenz von inflammatorischen Episoden vor und nach 16 Jahren war ebenfalls gleich (0,06 [0; 0,56] versus 0,09 [0; 2,23]) (Dunogué, 2017). Jugendliche und Erwachsene Patienten leiden jedoch kumulativ stark unter den Folgen wiederholter infektiöser und inflammatorischer Komplikationen, insbesondere unter den Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapie, vor allem bei langen Steroid-abhängigen Inflammationen des Gastrointestinaltraktes. Das Wachstum ist infolge der Erkrankung oder aufgrund der wiederholten Gabe von Kortikosteroiden deutlich reduziert (Cole, 2013; Dunogué, 2017), Ebenfalls zeigen viele Patienten Einschränkungen verschiedener Organe, insbesondere der Lunge (Dunogué, 2017).

### iii. Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation von einem passenden Spender (HLA-Identität 9/10 oder 10/10) stellt die einzige etablierte und allgemein anerkannte kurative Therapie der Septischen Granulomatose dar. Die Stammzelltransplantation kann ein normales Immunsystem wiederherstellen und daher Infektionen und Inflammationen vorbeugen. Auch die Heilung von therapierefraktären Infektionen oder Inflammationen wurde in zahlreichen Fallberichten beschrieben (Ozsahni, 1998; Bielorai, 2000; Watanabe, 2001; Nicholson, 2004; Güngör, 2005; Sastry, 2006; Schuetz, 2006; Klaudel-Dreszler, 2009; Soncini, 2009; Kato, 2011; Güngör, 2014; Ramzi, 2014; Shigemura, 2014; Parta, 2015). Jedoch kann die Stammzelltransplantation auch erhebliche Nebenwirkungen oder Komplikationen (Graft versus Host Disease (GvHD), Abstoßung...) verursachen. Sie geht mit einer obligaten, wochenlangen iatrogenen Immunsuppression einher, - teilweise bei Patienten, die bereits an schwer kontrollierbaren Infektionen leiden. Aus diesem Grund wurde die allogene Stammzelltransplantation historisch lange als „*Salvage*-Therapie“ bei schlechten Verläufen betrachtet. Die Indikation zur Stammzelltransplantation galt als gegeben bei Kindern mit mindestens einer lebensbedrohlichen Infektion, einer schlechten Adhärenz der Prophylaxe oder mit Steroid-abhängigen inflammatorischen Komplikationen (Seger, 2011). In den letzten Jahren wurden jedoch entscheidende Fortschritte erzielt, um die „Treatment-related-morbidity“ der

18 Prognose von Patienten mit Septischer Granulomatose—konventionelle Therapie versus Stammzelltransplantation

Stammzelltransplantation bei Septischer Granulomatose zu senken. Entscheidende Meilensteine waren neben der besseren Auflösung der HLA-Merkmale und der dadurch genaueren Übereinstimmung zwischen Spendern und Empfängern insbesondere die Entwicklung von submyeloablativen Konditionierungen vor Stammzelltransplantation (*Reduced Toxicity Conditioning* RTC) auf der Basis von Busulfan oder Treosulfan und eine an den individuellen Stoffwechsel angepasste Steuerung der Dosis von Busulfan oder Treosulfan (Güngör, 2014; Morillo, 2016). Hiermit wurden in Studien hervorragende Ergebnisse erreicht (2-Jahre OS 96% und 90%, EFS 91% und 81% jeweils), und selbst „hoch-Risiko“ Patienten (Patienten mit vorliegender aktiver infektiöser oder inflammatorischer Komplikation) wiesen niedrige Komplikationsraten auf. Daher unterliegt die Einstellung zur Stammzelltransplantation bei Septischer Granulomatose gerade einem starken Wandel. Die Mehrzahl der pädiatrischen Immunologen empfiehlt diese heute bei vorhandenem 9/10 oder 10/10 HLA-identem Spender bereits elektiv durchführen zu lassen, wobei über den optimalen Zeitpunkt der Transplantation (nach Vollendung des ersten Lebensjahres?) noch kein Konsens besteht (Ahlin, 2015; Roos, 2016; Marciano, 2017). Für Jugendliche und Erwachsene ist ein Konsens schwieriger zu finden, da das Vorliegen von kumulativer Komorbidität lange mit einer schlechteren Prognose der Stammzelltransplantation verbunden war (Horwitz, 2001; van den Berg, 2009; Seger, 2010).

Aufschlussreich ist der direkte Vergleich der Prognose von nicht-transplantierten und transplantierten Patienten, den nur wenige Studien vorgenommen haben. Åhlin und al. (2015) haben in Schweden die Prognose von 27 nicht-transplantierten Patienten (behandelt zwischen 1990 und 2012) mit 14 (zwischen 1997 und 2012) transplantierten Patienten verglichen. Transplantierte Patienten hatten eine deutlich niedrigere Sterberate und deutlich weniger Komplikationen. Cole und al. (2013) haben eine Kohorte von 59 Patienten in Großbritannien und in Irland analysiert und ein signifikant niedrigeres Risiko für Infektionen/ stationäre Aufnahme/ chirurgische Eingriffe nach einer Transplantation, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität nachweisen können. Diese Ergebnisse liefern zunehmend Argumente, die allogene Stammzelltransplantation für alle Patienten mit Septischer Granulomatose, unabhängig von Alter und vorhandener Komorbidität, als Therapie der Wahl zu betrachten.

#### iv. Neue Therapiemöglichkeiten

Bei Fehlen eines 9/10 oder 10/10 Spenders eröffnen Transplantationen von haplo-identem (Eltern)Spender für Patienten mit primärem Immundefekt neue Möglichkeiten (Bertaina, 2014; Hoenig, 2014; Balashov, 2015; Parta, 2015; Shah, 2019; Tang, 2020; Parta, 2020). Ursprünglich

basierte die Methode auf der Selektion von CD34+-Stammzellen, ging aber mit einer erhöhten Mortalität und einer verspäteten Wiederherstellung der adaptiven Immunität im Vergleich zu *HLA-matched unrelated Allograft* einher (Moretta, 2011; Reisner, 2011). Verschiedene Methoden wurden entwickelt, um Stammzellen, NK-Zellen, myeloide Vorläuferzellen, Monozyten und Vorläufer-Zellen zu erhalten, und hiermit ein schnelleres *Engraftment* zu ermöglichen (Lang, 2005; Slatter, 2017). Aktuell besteht die am meisten verbreitete Methode in einer CD3+ TCR $\alpha\beta$  und CD19+ Lymphozyten Depletion *ex vivo*. Die CD3+ TCR  $\alpha\beta$ -T-Zellen Depletion vermindert das Risiko für GvHD, während die CD19+ B-Zellen Depletion sowohl das Risiko für GvHD als auch für eine EBV-Infektion reduziert. Die Anwendung dieser Methode bei Patienten mit primärem Immundefekt ergab eine Überlebensrate von 90%, vergleichbar mit den Ergebnissen mit vollpassendem verwandtem oder unverwandtem Spender (Slatter, 2017). Jedoch ist die Erfahrung für Patienten mit Septischer Granulomatose mit dieser Form der Transplantation noch sehr begrenzt (Gennery, 2017). Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Anwendung der Gen-Therapie. Der Einsatz von gamma-retroviralen Vektoren, um komplementäre DNA für die Kodierung von gp91<sup>phox</sup> zu integrieren, erreichte niedrige Gen-Transduktion sowie niedrige und nicht anhaltende Konzentrationen von funktionellem Protein. Außerdem führte einerseits die Methylierung der *long terminal repeats* (LTR) zu Gen-inaktivierung, andererseits die Transaktivierung von Protoonkogene zu myelodysplastischem Syndrom (Ott, 2006; Stein, 2010). Kürzlich haben sich mehrere präklinische Studien darauf konzentriert, virale Vektoren in „sichere“ Gen-Regionen zu integrieren, und konnten hiermit die Funktion von p47<sup>phox</sup> und gp91<sup>phox</sup> wiederherstellen (Dreyer, 2016; De Ravin, 2016; Merling, 2016; Sweeney, 2017; De Ravin, 2017; Wrona, 2017). Multizentrische Studien, die selbst-inaktivierende lentivirale Vektoren anwenden, haben gute Ergebnisse bei 6 der 9 behandelten Patienten erreicht, ohne Hinweis auf klonale Dysregulation oder Gen-inaktivierung (Kohn, 2020).

#### v. Fragestellung

Unser erstes Ziel war es, eine aktuelle Kohorte von Patienten mit Septischer Granulomatose, die in Deutschland und Frankreich behandelt wurden, retrospektiv zu beschreiben und zu vergleichen. Hiermit strebten wir an, die Prognose ohne und mit Stammzelltransplantation in diesen beiden Ländern darzulegen.

Neben den Fortschritten in der Methodologie der Stammzelltransplantation (Konditionierung, Spenderauswahl, Immunsuppression...), bleibt der Einfluss der individuellen Vorgeschichte des Patienten (Genetik, Alter, vorangegangene oder aktive Infektionen oder inflammatorische Komplikationen, bestehende Organeinschränkungen usw.) auf die Prognose der

20 Prognose von Patienten mit Septischer Granulomatose—konventionelle Therapie versus Stammzelltransplantation

Stammzelltransplantation unklar. Nach myeloablativer Konditionierung wiesen erwachsene Patienten mit vorbestehenden therapie-refraktären Infektionen und chronische, Cortison-abhängiger Inflammation schlechtere Ergebnisse auf. Obwohl der Zusammenhang statistisch nicht signifikant war, schienen diese Patienten ein erhöhtes Risiko für GvHD, Verschlechterung von Infektionen oder inflammatorischen *Flare Ups* und schließlich den Tod zu haben (Seger, 2002). Mit der Anwendung des RTC-Protokolls erreichten jedoch Güngör und al. (2014) in einer europaweiten Studie an ausgewählten Zentren auch bei Erwachsenen und insbesondere Hoch-Risiko-Patienten sehr gute Ergebnisse. Die Kenntnis über individuelle Risikofaktoren für die Prognose der Stammzelltransplantation könnte helfen, den optimalen Zeitpunkt der Transplantation zu definieren. In dem Zusammenhang war unser zweites Ziel, mögliche Risikofaktoren in unserer Kohorte zu erfassen und deren Einfluss auf die Prognose der Stammzelltransplantation zu testen.

#### Hauptthesen:

- Die Therapie der Septischen Granulomatose (CGD) mit Stammzelltransplantation reduziert die Frequenz sämtlicher Komplikationen der Septischen Granulomatose im Vergleich zu einer lebenslangen antibiotischen und antimykotischen Prophylaxe.
- Die Therapie mit Stammzelltransplantation reduziert die Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen als solche.

#### Sekundärthesen:

- Nach Stammzelltransplantation brauchen die Patienten weniger immunmodulative/immunsuppressive Medikation.
- Die Behandlung mit Stammzelltransplantation verbessert das Wachstum und die Gewichtszunahme der Patienten.
- Der Einfluss der folgenden Parameter auf die Prognose der Stammzelltransplantation (Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen oder Tod) wird getestet:
  - Genetische Formen der Erkrankung (X-chromosomal/autosomal vererbt)
  - Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (i.e. Zeitpunkt bis zu geeigneter Behandlung)
  - Alter zum Zeitpunkt der Transplantation
  - Aktive schwerwiegende Komplikationen zum Zeitpunkt des Transplantationsbeginnes
  - Vorliegen einer Colitis zum Zeitpunkt des Transplantationsbeginns
  - Vorliegen einer Pilzinfektion zum Zeitpunkt des Transplantationsbeginns

- Vorliegen einer inflammatorischen Lungenerkrankung zum Zeitpunkt des Transplantationsbeginns

### **3. Material und Methodik**

#### **a. Datensammlung**

Die Datensammlung erfolgte von Mai 2016 bis September 2017. 104 Patienten wurden in den folgenden 6 Zentren rekrutiert:

- Kinderkliniken mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin sowie Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin
- Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover
- Immuno-hématologie pédiatrique Hôpital Necker Enfants Malades Paris
- Dr. von Haunersches Kinderspital Klinikum der Universität München
- Centrum für chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg
- Zusätzlich wurde die Studie vom Register der *European Society for Immunodeficiency* (ESID) und vom *Registre Français des déficits immunitaires* (CEREDIH) zur Auffindung der Patienten unterstützt. Daten aus den Registern wurden nicht übernommen.

Die Informationssammlung erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten ab der Geburt bis zum Zeitpunkt der Inklusion oder dem Tod. Relevante Daten wurden auf ein Formular übertragen (siehe Anhang N°2). Die Anonymisierung erfolgte mit Hilfe folgender Kodierung:

- Patienten der nicht-transplantierten Gruppe erhielten den Code CGD-CT-(Nummer)
- Patienten der transplantierten Gruppe erhielten den Code CGD-HSCT-(Nummer).

#### **b. Ethik**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin (Studienzentrale) genehmigt (Antragsnummer EA2/046/16), und wurde zusätzlich der Ethikkommission der beteiligten Zentren, der ESID und dem CEREDIH vorgelegt und von allen Institutionen genehmigt. Die Patienten wurden für die Studie und/oder für die Teilnahme am ESID/CEREDIH Register aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### c. Patienten

Die Patienten wurden entweder mit Hilfe der bereits vorhandenen Register (ESID und CEREDIH) oder nach direkter Befragung der beteiligten Zentren identifiziert. Nach Genehmigung der lokalen Ethikkommissionen wurde die Kontaktaufnahme und die Einholung der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie den Zentren überlassen. Alle Patienten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene), bei denen eine Septische Granulomatose diagnostiziert wurde (2-mal kontrollierte fehlende oder <5% Sauerstoffradikalproduktion (DHR oder NBT-Test)) konnten eingeschlossen werden. Trägerinnen einer X-chromosomalen Mutation wurden ausgeschlossen. Für alle nicht transplantierten Patienten wurde die Einnahme einer antibiotischen Prophylaxe seit mindestens 3 Monaten (Cotrimoxazol oder andere Staphylococcus-wirksamer Antibiotika) und einer antimykotischen Prophylaxe (Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol) empfohlen. Da die langfristige Adhärenz ein typisches Problem einer jeden chronischen Erkrankung darstellt, wurde eine vermutete Adhärenz nicht gesondert berücksichtigt. Fehlende Dokumentation (keine Patientenakte) oder fehlende Einwilligungen waren Ausschlusskriterien. Ebenfalls wurden Patienten mit einem Geburtsdatum vor dem 1.1.1980 ausgeschlossen. Grund dafür war zum einen, dass bei älteren Patienten fehlende Informationen die Qualität der Datensammlung erheblich verschlechterten. Außerdem hat sich die Transplantation als Therapie der Septischen Granulomatose erst seit 1977 entwickelt (Foroozofar, 1977).

### d. Definitionen

Für alle in der Studie erfassten Patienten wurden folgenden Daten dokumentiert:

#### Patienten-Charakteristika:

Geschlecht, Genetische Form der Septischen Granulomatose (wenn bekannt), restliche NADPH-Aktivität, Alter bei Diagnosestellung, Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung.

#### Behandlungsgruppe:

- Gruppe CT (*Conventional Treatment*): Patienten die mindestens 3 Monaten mit konventioneller Therapie behandelt wurden: antibakterielle und antimykotische Prophylaxis sowie immunsuppressive Therapie, wenn notwendig (Magnani, 2016).
- Gruppe HSCT (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*): Patienten die mit allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden.

#### Beobachtungszeit:

Da die Beobachtungszeiten stark variierten, wurde die Anzahl der Komplikationen jeweils auf folgende Beobachtungszeiten bezogen:

- CGD-LY (Chronic Granulomatous Disease-Life-Years) war die Zeit zwischen Geburt und Diagnosestellung (bzw. Beginn *conventional treatment*)
- CT-LY (Conventional Treatment-Life-Years) war die Zeit zwischen Diagnosestellung und Datensammlung oder Tod für Patienten der Gruppe CT, und zwischen Diagnosestellung und Stammzelltransplantation für die Patienten der Gruppe HSCT.
- HSCT-LY (Stem Cell Transplantation-Life-Years) war die Zeit zwischen Stammzelltransplantation und Datensammlung oder dem Tod. Die Komplikationen wurden getrennt vor der Stammzelltransplantation, im ersten Jahr nach Stammzelltransplantation und nach dem ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation beschrieben.

### e. Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Frequenz folgender Komplikationen jeweils pro CGD-, CT- und pro HSCT-Life-Year:

- Infektionen verbunden mit der Septischen Granulomatose, mit Angabe der *Lokalisation*: Lungeninfektion, Lungenabszess, Hautinfektion, Leberabszess, Osteomyelitis, Arthritis, Hirnabszess, Lymphadenitis, Darminfektion (Enteritis, Analabszess), Sepsis; und Angabe des *Erregers* (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia sp.*, *Burkholderia cepacia*, *Apergillosis spp*, BCG, nicht bekannt). Zusätzlich Dokumentation der Infektionen verbunden mit der Stammzelltransplantation (symptomatische Cytomegalovirus (CMV)-, Ebstein-Barr Virus (EBV)-, Adenovirus (ADV)-Infektion mit notwendiger Therapie).
- Inflammatorischer Komplikationen: der Lunge (Granulome, inflammatorische Lungenerkrankung), des Darms (Colitis, Darmobstruktion), Harnwegobstruktion, Hautgranuloma und andere Granuloma, autoimmune Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Sakro-illitis, auto-immune Hepatitis, idiopathische Thrombopenie, immunologische Zytopenie...). Zusätzlich wurden inflammatorische Komplikationen der Stammzelltransplantation dokumentiert: akute Graft versus-host disease (GvHD) (Grad I bis IV) (modifizierte Kriterien nach Glücksberg (1974)), chronische GvHD (limitierte/extensive nach Shulman (1980)). Jeder Schub einer bekannten inflammatorischen Komplikation wurde vermerkt. Im Falle einer chronischen Komplikation (z.B. Colitis) über mehrere Jahre hinweg wurde diese Komplikation jedes Jahr einzeln verzeichnet.



- Stationärer Aufenthalte: mit Anzahl und Dauer, inklusive ambulantem Pflegedienst für Verabreichung von intravenöser Medikation.
- Operativer Eingriffe: Operationen oder Eingriffe, für welche eine Vollnarkose notwendig war.
- **Das Hauptkriterium** ist die Summe aller Infektionen, inflammatorischer Komplikationen, stationärer Aufenthalte und operativer Eingriffe.

#### Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival OS*)
- Überleben ohne schwere Komplikation (*severe complication-free survival CFS*):

Folgende Komplikationen wurden als schwerwiegend eingestuft:

**Für alle Patienten:** wahrscheinliche oder gesicherte invasive Pilzinfektion; disseminierte BCGitis; andere Infektionen oder inflammatorische Komplikationen MIT Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen, akute Organfunktionseinschränkung (Sauerstoffbedarf, Intubation, Ileus...), konsekutiver chronischen Organfunktionseinschränkung (Malabsorption, respiratorische Insuffizienz...), oder Notwendigkeit einer Organ(teil)resektion (Lungen/Leberteilresektion...); Colitis, Inflammation der Lunge mit Notwendigkeit immunsuppressiver/modulativer Behandlung; Tod.

**Zusätzlich nur für Patienten nach Stammzelltransplantation:** akute GvHD Grad  $\geq$  II mit Notwendigkeit einer systemischen Therapie; ausgedehnte chronische GvHD; Transplantatversagen (*graft\_failure*) (primär: definiert als abwesende hämatologische Rekonstitution innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation (Granulozyten Neutrophilen  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) oder sekundär: *graft failure* nach Engraftment).

- Überleben ohne Ereignis (*Event free-survival EFS*): Engrafted Überleben. Ereignisse: Tod und Transplantatversagen.

-

#### Für weitere Analysen wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Organ - Dysfunktion: akut versus chronisch oder mit tödlichem Verlauf (nachgewiesene obstruktive oder restriktive respiratorische Einschränkung, Sauerstoffbedarf, Bronchiolitis obliterans, Pergamenthaut, Leberfunktionseinschränkung, Malabsorption,

Darmperforation, echographisch nachgewiesene Herzfunktionseinschränkung, biologisch nachweisbare Niereninsuffizienz).

- Anthropometrische Messungen: Z-score für Größe und Gewicht wurde jährlich dokumentiert und mit Standard (Kromeyer-Hauschild, 2001) verglichen. Da in einer britischen Kohorte ein Aufholen des Gewichts und Wachstums erst 2 Jahre nach der Transplantation auftraten (Cole, 2013), wurden nur die Messungen > 2 Jahre nach Stammzelltransplantation berücksichtigt.
- Immunsuppressive / immunmodulative Therapie: Anzahl und Dauer (Kortikoidtherapie, Ciclosporin A, Mycophenolat-mofetil, Everolimus, Aminosalicylates derivatives, Azathioprin, Hydroxychloroquin, Thalidomid, Tacrolimus, Methotrexat, IFN $\gamma$ , monoklonale Antikörper (Adalimumab<sup>®</sup>, Infliximab<sup>®</sup>, Vedolizumab<sup>®</sup>, Tocilizumab<sup>®</sup>, Alemtuzumab<sup>®</sup>) extrakorporale Photophorese, Granulozytentransfusion). Eine Therapie, die unterbrochen und zu einem späteren Zeitpunkt neu gestartet wurde, galt als zusätzliche Medikation.

#### **f. Stammzelltransplantation**

Folgende Informationen über die gegebenenfalls durchgeführte Stammzelltransplantation wurden ebenfalls dokumentiert: Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Art der Konditionierung (*Reduced Toxicity Conditioning* mit Busulfan (Güngör, 2014) oder Treosulfan und Fludarabin (Morillo, 2016) versus andere sub-myeloablative und myeloablative Konditionierungen), Art der Transplantation: *Matched Related Donor* (MRD), *Matched Unrelated Donor* (MUD), Spender-HLA-Kompatibilität, Notwendigkeit einer *Graft-Manipulation*.

#### **g. Statistische Methode**

Die Fallzahlab-schätzung basiert auf den in der Fachliteratur verfügbaren-Informationen. Die oben beschriebenen primären Endpunkte wurden mithilfe europäischer, italienischer und amerikanischer Kohorten-Studien für die Gruppe „nicht transplantierte Patienten“ ermittelt (Martire, 2008; van den Berg, 2009; Kuhns, 2010; Marciano, 2015). Für die Gruppe, die mit Stammzelltransplantation behandelt wurde, stützten sich die Fallzahlab-schätzung auf die Ergebnisse einer europäischen Kohorte von 27 Patienten, die zwischen 1985 und 2000 nach myeloablativer Konditionierung transplantiert worden waren (Seeger, 2002), und die Erfahrungen von Güngör und al. mit Stammzelltransplantation nach submyeloablativer Konditionierung (*Reduced Toxicity Protocol*) (Güngör, 2014). Eine retrospektive komparative Studie über 59 Patienten in Großbritannien und Irland wurde zusätzlich herangezogen (Cole, 2013).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS statistics Version 25, R Version 3.4.3 und SigmaPlot Version 11.0. Der Shapiro-Wilks Test wurde zur Überprüfung der Normalverteilung angesetzt. Kategoriale und kontinuierliche Variable wurden jeweils mit dem Exakten Testes nach Fisher und dem Mann-Whitney U-test verglichen. Überlebensdaten wurden mit der Kaplan-Meier Method berechnet.

## 4. Ergebnisse

### a. Patienten-Charakteristika

*Insgesamt* wurden 124 Patienten identifiziert; 20 wurden ausgeschlossen: für 12 Patienten, weil zu wenige Daten zur Verfügung standen, 7 Patienten wegen fehlender Einwilligung, 1 Patient, weil er unmittelbar nach der Diagnosestellung an einer schweren Komplikation verstarb, und keine Behandlung erhielt. 104 Patienten (83,8%) wurden rekrutiert: 20 in Berlin (19,5%), 9 in Dresden (8,5%), 9 in Hannover (8,5%), 44 in Paris (42,5%), 13 in München (12,5%) und 9 in Freiburg (8,5%). 54 Patienten blieben unter konventioneller Therapie, 50 bekamen eine Stammzelltransplantation. Das mediane Alter bis zur Diagnosestellung war 2,2 Jahre [IQR 0.5-5,8]. Die gesamte Beobachtungszeit betrug 15,3 Jahre [IQR 9,2-21,8], inklusive 9,3 Jahre [IQR 2,4-16,8] unter CT nach Diagnosestellung. 40,4% der Patienten (32/54 in der CT-Gruppe und 10/50 in der HSCT-Gruppe) waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung älter als 18 Jahre. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 13 Patienten (12,5%) (7 in der CT-Gruppe, 6 in der HSCT Gruppe) verstorben (Tabelle 1). Für den direkten Vergleich zwischen der CT und der HSCT Gruppe wurden 4 weitere Patienten ausgeschlossen, um ein Minimum von 6 Monaten Follow-up nach Stammzelltransplantation zu gewährleisten.

*Nicht-transplantierte Patienten unter konventioneller Therapie (CT Gruppe):* Bei 54 Patienten, geboren zwischen März 1980 und Januar 2014 wurde zwischen Juli 1985 und Dezember 2015 eine Septische Granulomatose diagnostiziert und mit konventioneller Therapie behandelt. 87% (n=47) dieser Patienten wurden zuletzt zwischen 2012 und 2017 ärztlich untersucht [Februar 2012-Juni 2017]. Nur 13% (n=7) der Patienten wurden zuletzt vor 2012 examiniert [Dezember 2000-September 2010]. 7 (13%) Patienten verstarben nach einer medianen Dauer von 16,2 Jahren [IQR 7,0-18,0], 6 an Infektionen, einer an nicht-infektiöser Inflammation.

*Transplantierte Patienten (HSCT Gruppe):* 50 Patienten, die zwischen Januar 1983 und März 2016 geboren und zwischen Dezember 1984 und März 2016 diagnostiziert wurden, erhielten eine Stammzelltransplantation. Die erste Stammzelltransplantation fand 1999 statt (2%), bei 12 Patienten

(24%) zwischen 2000 und 2011 [Mai 2001-Mai 2010] und bei 37 (74%) Patienten ab 2011 [April 2011-Februar 2017]. Transplantierte Patienten waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung signifikant jünger als nicht transplantierte Patienten aber wurden nicht signifikant früher diagnostiziert (p.093) (Tabelle 1). Es wurden insgesamt 56 Transplantationen bei 50 Patienten durchgeführt. Das mediane Alter bei der ersten Transplantation war 5,6 Jahre [IQR 3,4-11,8]. Die erste Stammzelltransplantation wurde nach einer medianen Dauer von 3,2 Jahren [IQR 0,8-8,9] nach Diagnosestellung durchgeführt. Bis Ende 2010, wurden jeweils 9 von 13 Patienten (69%) mit myeloablativer Konditionierung (*myeloablative conditioning* MAC) oder von einem passendem Familienspender (*matched related donor* MRD) transplantiert. Nach 2010 transplantierte man jeweils 29 von 37 Patienten mit einer *reduced toxicity* (RTC)-Konditionierung oder von einem passendem Fremdspender (*matched unrelated donor* MUD). Die mediane Beobachtungszeit nach der ersten Stammzelltransplantation war 2,3 Jahre [IQR 0,8-4,9].

	Alle Patienten	Konventionelle Therapie (Gruppe CT)	Stammzelltransplantation (Gruppe HSCT)	p
Anzahl der Patienten; n	104	54	50	
Alter (Jahre) bei Rekrutierung; Median [IQR]	15.3 [9.2-21.8]	19.6 [11.8-26.9]	10.4 [5.7-15.4]	<0.05
Alter > 18 Jahre bei Rekrutierung; n (%)	42 (40)	32 (53)	10 (20)	
Alter (Jahre) bei Diagnose; Median [IQR]	2.2 [0.5-5.8]	2.9 [0.5-8.2]	1.8 [0.5-3.7]	0.093
Sex weiblich/männlich; n (%)	12 (12/ 92 (88))	7 (13) / 47 (87)	5 (10) / 45 (90)	
<b>Genetik</b>				
gp91phox	74 (71)	37 (69)	37 (74)	
p22phox	6 (6)	1 (2)	5 (10)	
p47phox	15 (14)	10 (9)	5 (10)	
p67phox	4 (4)	1 (2)	3 (6)	
Genetik nicht bekannt	5 (5)	5 (9)	0 (0)	
Therapie/Konditionierung; n (%)		Cotrimoxazole & Azoles: 54 (100); Immunomodulation: 41 (76)	MAC: 17 (34) Busulfan-RTC: 28 (56) Treo sulfan-RTC: 5 (10)	
Follow-up (Jahre) mit CT; median [IQR]	9.3 [2.4-16.8]	16.0 [9.0-22.0]	3.2 [0.8-8.9]	<0.001
Alter (Jahre) bei HSCT; median [IQR]		-	5.6 [3.4-11.8]	
Follow-up (Jahre) seit erster HSCT; median [IQR]			2.3 [0.8-4.9]	
Verstorben; n (%)		7 (13)	6 (12)	

**Tabelle 1:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor)

Patienten Charakteristika. IQR: Interquartile Range; HSCT: Stammzelltransplantation; MAC: *myeloablative conditioning*; RTC: *Reduced Toxicity Conditioning*.

## b. Hauptkriterium

Vor Diagnosestellung erlitten die Patienten 3,27 Infektionen/ Inflammatorische Komplikationen/ stationäre Aufenthalte/ operative Eingriffe pro Lebensjahr mit CGD (CGD-LY) (median [IQR 1,3-6,9]). Nach Therapiebeginn fiel die Frequenz signifikant auf 2,3 pro CT-LY ab (median, [IQR 1,2-4,2]) (p.003). Die Frequenz von Infektionen, inflammatorischen Komplikationen und stationären Aufenthalten war nach Beginn der konventionellen Therapie auch signifikant niedriger (Tabelle 2a).

	Gruppe CT (n=104)		
	CGD ohne Therapie (/GCD-LY)	Konventionelle Therapie (/CT-LY)	Ohne versus mit CT
	Median [IQR]	Median [IQR]	p
Infektionen	1.20 [0.6-1.9]	0.45 [0.2-1.1]	<.05
Inflammation	0.00 [0.0-0.6]	0.25 [0.1-0.9]	.01
Stationäre Aufenthalte	1.00 [0.35-1.6]	0.61 [0.3-1.5]	.005
Operative Eingriffe	0.22 [0.0-1.0]	0.40 [0.2-0.8]	.847
<b>Summe = Hauptkriterium</b>	<b>3.27 [1.3-6.9]</b>	<b>2.3 [1.2-4.2]</b>	<b>.003</b>

**Tabelle 2a:** Frequenz der Komplikationen vor und nach Beginn der konventionellen Therapie

Im Vergleich hatten Patienten, die später stammzelltransplantiert wurden (n=46), signifikant mehr Komplikationen unter CT (median 3,4/CT-LY [IQR 2,2-8,4]) als Patienten die unter CT blieben (n=54) (median 1,7/CT-LY, [IQR 0,8-3,2]) (p<.05).

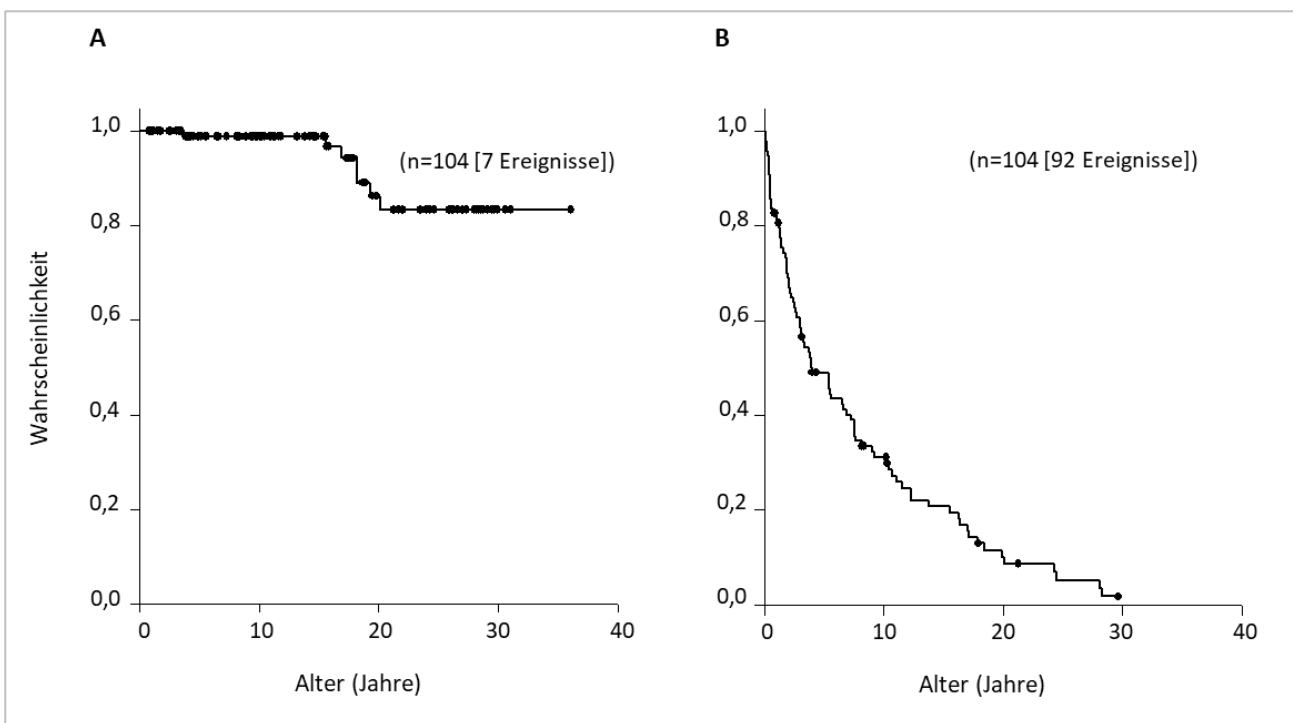
Im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation sahen wir einen deutlichen Anstieg der Frequenz aller Komplikationen (Hauptkriterium 7,0/ erstes Jahr post-HSCT [IQR 5,0-11,0]). Jedoch fiel die Frequenz der Komplikationen nach dem ersten Transplantationsjahr signifikant ab, auch im Vergleich zu Patienten die unter konventionelle Therapie blieben (median Hauptkriterium 1,7 [IQR 0,8-3,2] /CT-LY versus 0,0 [IQR 0,0-0,5] / nach dem ersten Jahr post-HSCT-LY, p<0,05). Eine ebenfalls signifikante Reduktion der Komplikationen konnte für jedes einzelne Kriterium nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2b).

	Conventional treatment (CT) (/CT-LY)			Stem cell transplantation (HSCT) (/HSCT-LY)		
	Alle Patienten (n=104)	Gruppe CT (n=54) I	Gruppe HSCT unter CT (n=46) II	Erstes Jahr post-HSCT (n=46) III	Nach dem ersten Jahr post-HSCT (n=33) IV	Signifikante Unterschiede *
	Median [IQR]	Median [IQR]	Median [IQR]	Median [IQR]	Median [IQR]	
Infektionen	0.5 [0.2-1.1]	0.4 [0.2-0.8]	0.8 [0.3-2.0]	2.0 [1.1-4.4]	0.0 [0-0]	b
Inflammation	0.3 [0.1-0.9]	0.3 [0.1-0.6]	0.2 [0.0-1.5]	1.0 [0.0-1.5]	0.0 [0-0]	d
Stationäre Aufenthalte	0.6 [0.3-1.5]	0.5 [0.2-0.9]	0.9 [0.4-2.0]	2.0 [1.6-4.0]	0.0 [0-0]	b
Operative Eingriffe	0.4 [0.2-0.8]	0.3 [0.1-0.5]	0.6 [0.3-1.7]	1.5 [0.5-2.9]	0.0 [0-0]	c
<b>Summe= Hauptkriterium</b>	<b>2.3 [1.2-4.2]</b>	<b>1.7 [0.8-3.2]</b>	<b>3.4 [2.2-8.4]</b>	<b>7.0 [5.0-11.0]</b>	<b>0.0 [0.0-0.5]</b>	<b>a</b>

**Table 2b:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor)  
 Frequenz der Komplikationen unter konventioneller Therapie versus nach Stammzelltransplantation  
 \* Signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich mit insgesamt  $p < .05$ : a- alle mögliche Vergleiche I-IV; b – alle mögliche Vergleiche I-IV außer I-II, einzelner Vergleich I-II  $p = 0.023$ ; c - alle mögliche Vergleiche I-IV außer I-II and II-III, einzelner Vergleich I-II  $p < 0.001$ ; d – Vergleich II/III-IV (Dedieu,2020)

**c. Schwerwiegende Komplikationen und severe complication-free survival (CFS)**

Unter konventioneller Therapie erlitten 92 von 104 (88,5%) Patienten mindestens eine schwerwiegende Komplikation. 51 Patienten hatten schwerwiegende bakterielle Infektionen, 51 eine schwere Colitis, und 44 entwickelten eine oder mehrere Pilzinfektionen oder eine disseminierte BCGitis (vor allem geimpfte Patienten aus Frankreich). Inflammatorische Erkrankungen der Lunge und weitere schwerwiegende inflammatorische Komplikationen ohne Erregernachweis traten jeweils bei 20 und 11 Patienten auf. Die erste schwere Komplikation trat bei 53 Patienten vor der Diagnose auf, und danach bei 39 Patienten, mit einem medianen Intervall von 5,2 Jahren (Range 0,1-23,4) nach der Diagnosestellung. Im Alter von 20 Jahren, war das geschätzte CFS (*severe complication-free survival*)  $10 (\pm 3\%)$  (Abbildung 1B).



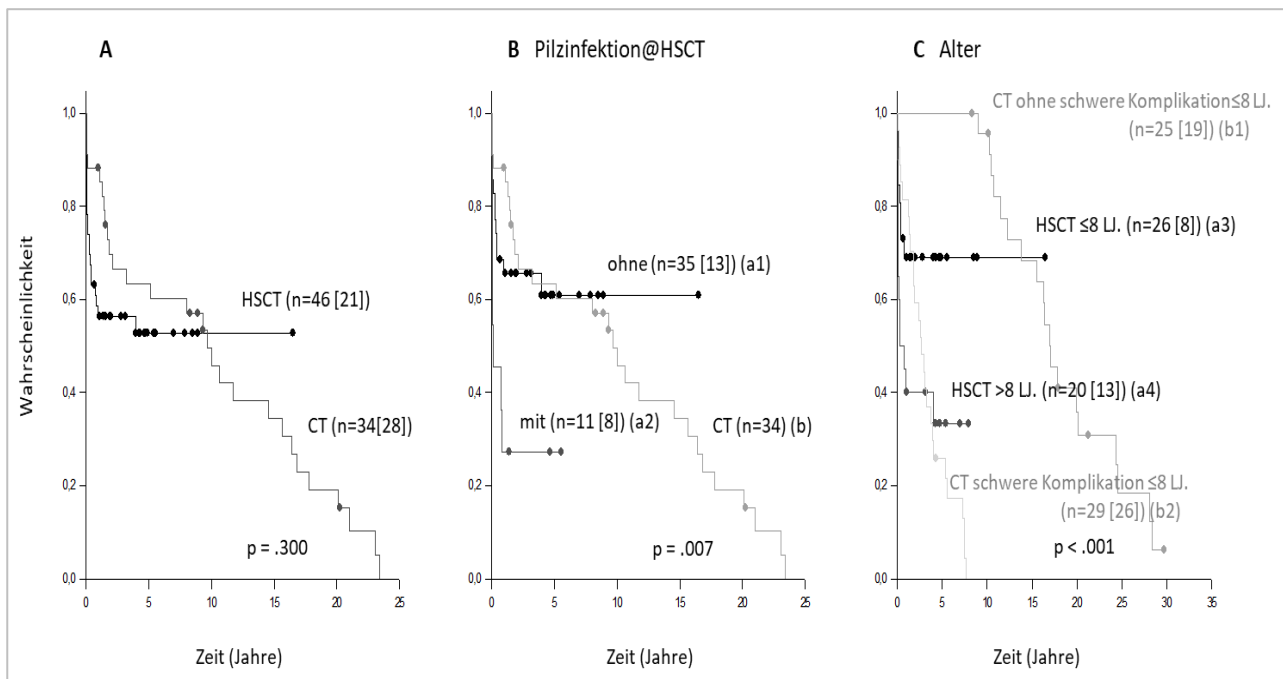
**Abbildung 1:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor) (A) Gesamtüberleben *overall survival* OS) und (B) *severe complication-free survival* (CFS) für alle CGD Patienten. Angeben werden die Größe der Gruppe [und die Anzahl der Ereignisse] (Dedieu, 2020).

In der HSCT Gruppe, trat die erste schwerwiegende Komplikation unter konventioneller Therapie früher auf als bei den Patienten der CT-Gruppe (n=54) (1,8 Jahre [IQR 0,4-5,4] versus 5,5 Jahre [IQR

1,8-14,2], p.002). Vor 2011, hatten allen transplantierten Patienten mindestens eine schwerwiegende Komplikation unter CT entwickelt, während nach 2015, fünf von 13 (38%) keine schwerwiegende Komplikation bis zur Stammzelltransplantation erlitten hatten. Zum Zeitpunkt des Transplantationsbeginns hatten 30 von 50 Patienten (60%) eine oder zwei aktive schwerwiegende Komplikation. 15 Patienten (30%) hatten eine aktive Colitis, 12 (24%) eine aktive Pilzinfektion, 4 (8%) eine aktive inflammatorische Erkrankung der Lunge. 1 Patient (2%) hatte eine aktive Inflammation der Haut und 2 (4%) eine aktive bakterielle Infektion.

Nach der Stammzelltransplantation hatten 23 von 50 Patienten (46%) mindestens eine schwerwiegende Komplikation [Range 1-11]. 11 Patienten (22%) hatten mindestens eine schwere bakterielle oder virale Infektion, 12 (24%) mindestens eine schwere inflammatorische Komplikation (vor allem akute GvHD  $\geq 2$  und/oder chronische GvHD (n=6), *Flare-up* von Lunge Inflammation (n=2), Lupus erythematodes (n=1), autoimmune Trizytopenie (n=1), HLA-Autoantikörper (n=1)), 2 Patienten (4%) hatten eine inflammatorische Colitis, 4 (8%) Patienten eine schwere oder tödliche Organdysfunktion (akute respiratorische Insuffizienz (n=3); schwere Nierenfunktionseinschränkung (n=1)). 8 (16%) litten nach Stammzelltransplantation unter einer Pilzinfektion (3 *de novo* Infektionen im Rahmen einer schweren GVHD (n=2, beide verstorben) oder *graft failure* (n=1, rückläufig nach zweiter Stammzelltransplantation); 5 persistierende oder progrediente pre-existierende Infektionen im Rahmen einer schweren cGvHD (n=2, 1 verstorben) oder *graft failure* (n=3, 2 verstorben). Ein *graft failure* trat bei 8 (16%) der Patienten auf. 6 (12%) Patienten verstarben nach der Stammzelltransplantation. Nur 8 von 36 HSCT-Patienten (22%) hatten schwerwiegende Komplikationen nach dem ersten post-Transplantationsjahr, welche jedoch bei allen außer einem überlebenden Patienten vollständig rückgängig waren. Ursache dieser späten Komplikationen waren sekundäres *graft failure* bei 4 Patienten, chronische GvHD bei 2 Patienten, VZV Meningitis und Autoimmunerkrankung bei einem Patienten jeweils.

Die *severe complication free-survival* (CFS) war höher bei Patienten, die ohne aktive Pilzinfektion (61 $\pm$ 9%) transplantiert wurden, im Vergleich zu Patienten mit aktiver Pilzinfektion (27 $\pm$ 13%) oder Patienten unter konventioneller Therapie (0%). Außerdem hatten Patienten, die bis zum 8. Lebensjahr transplantiert wurden, eine höhere CFS (69 $\pm$ 9%) im Vergleich zu später transplantierten (33 $\pm$ 11%) oder zu Patienten unter konventioneller Therapie, die schon vor dem 8. Lebensjahr eine schwere Komplikation erlitten hatten (0%) (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor) Geschätzte *severe complication free-survival* (CFS) für Patienten nach Stammzelltransplantation (HSCT) im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie (CT). (A) CFS für die gesamte HSCT Kohorte versus Patienten unter konventioneller Therapie die keine schwere Komplikation vor Beginn der konventionellen Therapie erlitten hatten. (B) CFS nach Stammzelltransplantation stratifiziert nach aktiver Pilzinfektion zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie. (C) CFS nach Stammzelltransplantation stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der ersten schweren Komplikation. Angegeben werden die Größe der Gruppe [und Anzahl der Patienten]. Die Zeitachse ist die Zeit seit Stammzelltransplantation oder unter konventioneller Therapie. Signifikante Unterschiede in paarweisem Vergleich mit Gesamt  $p < .05$ : (B) a1 vs. a2, b vs. a2, (C) b1 vs. b2, b1 vs. a4, a3 vs. b2 (Dedieu, 2020). LJ: Lebensjahr.

#### d. Infektionen

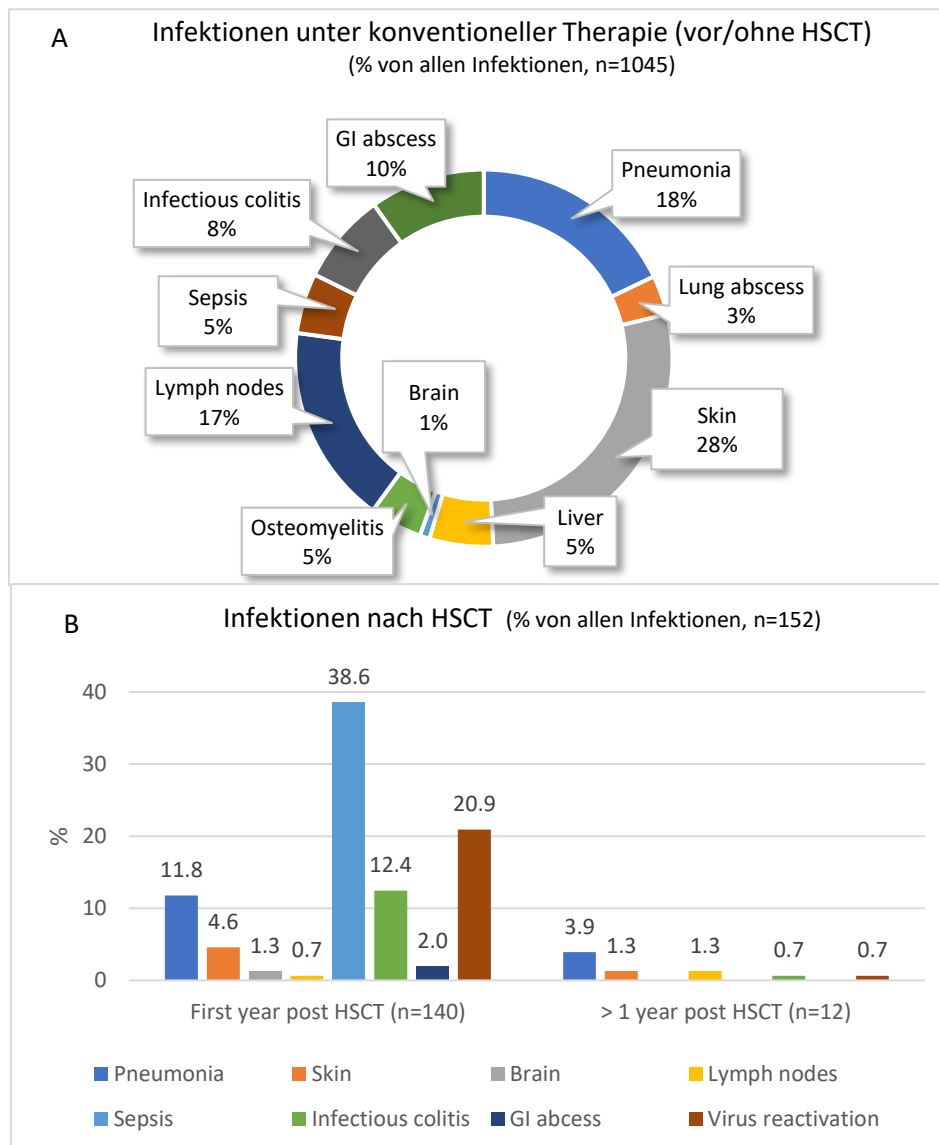
##### *Infektions-Frequenz*

Unter konventioneller Therapie traten Infektionen bei 88 (85%) der Patienten auf, mit einer medianen Frequenz von 5 Infektionen /Patient [IQR 1-9]) und 0,5 Infektion/ Lebensjahr unter konventioneller Therapie CT-LY (IQR 0,2-1,1]. Die häufigsten Infektionen waren Lungeninfektionen (Pneumonie und Lungenabszess 21%), Hautinfektionen (28%), gastrointestinale Infektionen (Infektiöse Colitis sowie Abszesse 18%) und Lymphadenitis (17%) (Abbildung 3A).

Nach der Transplantation erkrankten 43 Patienten (86%) an mindestens einer Infektion, jedoch traten 140 von 152 (92%) dieser Infektionen im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation auf. Somit fiel die mediane Frequenz signifikant von 2,0/ HSCT-LY [IQR 1,1-4,4] im ersten Transplantationsjahr auf 0,0/ HSCT-LY [IQR 0-0] nach dem ersten Transplantationsjahr ab (Tabelle 2B) (Aus der Publikation, Dedieu 2020, Übersetzung durch den Autor). 18 Patienten zeigten



symptomatische, behandlungsbedürftige Virus-Reaktivierungen, rückläufig im ersten Jahr nach der Stammzelltransplantation bei allen außer einem Patienten mit Adenovirus-assoziiertes Colitis im Rahmen einer GvHD. Nur 7 Patienten hatten auch im zweiten Jahr nach der ersten Transplantation noch Infektionen: 3 Patienten hatten eine milde Pneumonie, 2 weitere Infektionen im Rahmen einer chronischen GvHD; 1 Patient hatte eine Lymphadenitis und wurde später mit „Lupus erythematodes“ diagnostiziert; Ein Patient mit Vorgeschichte einer schweren Kolitis wurde wegen einer infektiösen Enteritis stationär aufgenommen (Dedieu, 2020) (Abbildung 3B).

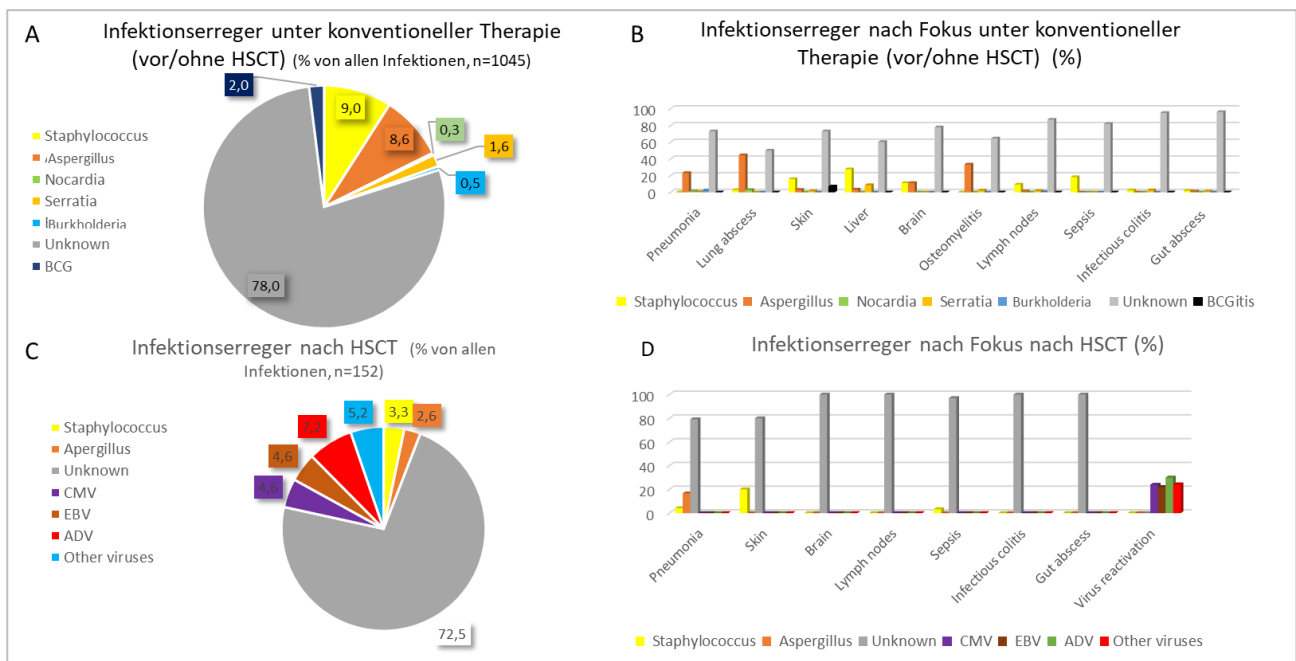


**Abbildung 3:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, in veränderte Reihenfolge, Übersetzung durch den Autor) Relative Frequenz von Infektionen [...] bei Patienten unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (B). [...] CT – conventional treatment, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, GI – gastrointestinal, aGVHD – acute graft versus host disease, cGVHD – chronic GVHD (Dedieu, 2020).

### Erreger:

Unter konventioneller Therapie konnten Infektionen in 78% der Fälle nicht mikrobiologisch dokumentiert werden. Am häufigsten dokumentiert wurden *Staphylococcus aureus* mit 9% und Prognose von Patienten mit Sepsischer Granulomatose – konventionelle Therapie versus Stammzelltransplantation

*Aspergillus spp* mit 8,6% aller Infektionen. *Staphylococcus aureus* wurde vor allem bei Leberabszessen (28% der Fälle von Leberabszessen), Sepsis (18% der Fälle von Sepsis), Hautinfektionen (16% der Fälle von Hautinfektionen), Hirnabszessen (11% der Fälle von Hirnabszessen) und Lymphadenitis (9% der Fälle von Lymphadenitis) dokumentiert. *Aspergillus* wurde vor allem bei Lungenabszessen (44% der Fälle von Lungenabszessen), Osteomyelitis (33% der Fälle von Osteomyelitis), Pneumonie (23% der Fälle von Pneumonie) und Hirnabszessen (11 % der Fälle von Hirnabszessen) nachgewiesen. Die drei weiteren als „typisch“ geltenden Erreger der Septischen Granulomatose (*Serratia marcescens*, *Burkholderia* und *Nocardien*) wurden zwar auch isoliert, waren aber insgesamt für nur 2,4% aller mikrobiologisch diagnostizierten Infektionen verantwortlich (Abbildungen 4 A und B). Auch nach der Stammzelltransplantation gelang in 72,5 % der Fälle keine Erregeranzucht. Es traten hauptsächlich Viruserkrankungen auf (21,6% der Infektionen) (CMV, EBV, ADV und andere Viren) (Abbildungen 4 C und D). Ein Patient entwickelte bei prologierter Neutropenie im Rahmen eines Transplantatversagens eine Aspergillose der Lunge. Die Infektion war nach erneuter Transplantation vollständig rückläufig (Dedieu, 2016; und Dedieu 2021, *in press*).



**Abbildung 4:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor) Relative Frequenz der Erreger für alle Patienten unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (C); nach Infektfokus (B, D). BCG – Bacille Calmette-Guérin, CMV – Cytomegalovirus, EBV – Epstein-Barr virus, ADV – Adenovirus (Dedieu, 2020).

## e. Inflammatorische Komplikationen

Unter konventioneller Therapie traten inflammatorische Komplikationen bei 79 Patienten (76%) auf, mit einer medianen Frequenz von 2/Patient [IQR 1-7] und 0,3/CT-LY [IQR 0,1-0,9]. Die häufigste

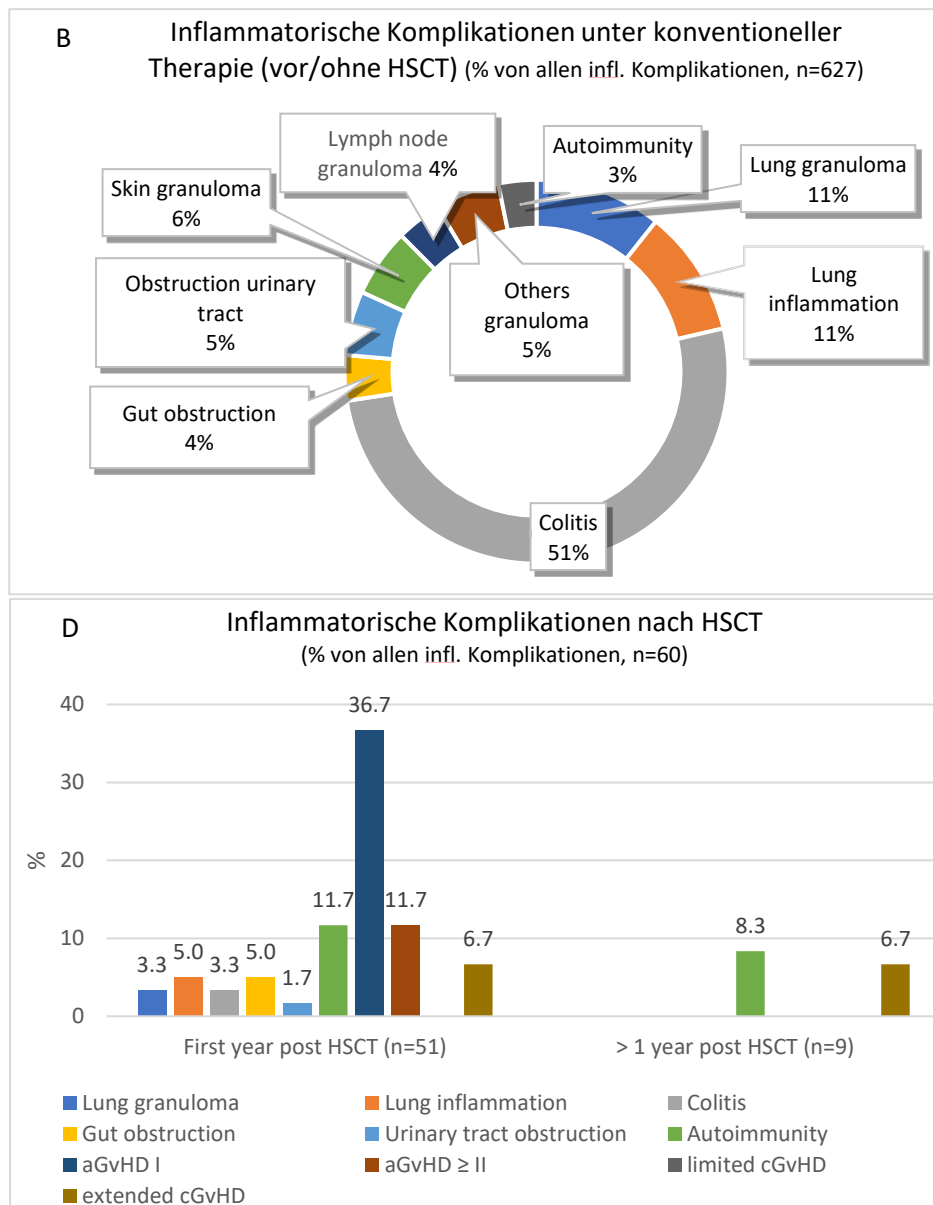
Komplikation war die Colitis (51% der Fälle), gefolgt von Lungengranulomen (11%) und inflammatorischen Lungenerkrankungen (11%). Weitere inflammatorische Komplikationen waren Darmobstruktion (4%), Obstruktion der Harnwege (5%), Hautgranulom (6%), Lymphknotenschwellung ohne Erregernachweis (4%), weitere Granulome/Inflammation ohne Erregernachweis (5%) (Granulome/inflammatorische Veränderungen im Bereich der Leber, Milz, Mundschleimhäute, intrazerebral, Augen, Hoden, Gallenblase) und Autoimmunität/Autoinflammation (3%) (Lupus discoides, Lupus erythematoses, inflammatorische Sakroileitis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Kawasaki Syndrom, Psoriasis vulgaris, Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta) (Abbildung 5A).

Nach der Stammzelltransplantation traten 85% der inflammatorischen Komplikationen innerhalb des ersten Jahres nach der Stammzelltransplantation mit einer Frequenz von 1,0/HSCT-LY [0,0-1,5] auf. Akute GvHD Grad I war die häufigste Komplikation (36,7% der Ereignisse bei 21 von 50 (42%) der Patienten). Eine therapiebedürftige akute GvHD Grad  $\geq$  II trat bei 6 Patienten auf (12%), 2 erholten sich, 4 entwickelten im weiteren Verlauf eine ausgedehnte chronische GvHD, welche Todursache für 3 dieser 4 Patienten wurde (Tabelle 3). Die Wahrscheinlichkeit einer akuten GvHD bzw. einer chronischen GvHD war nicht signifikant höher nach Stammzelltransplantation von einem *matched unrelated donor* (MUD) als von einem *matched related donor* (MRD) (p.108 und p.650). Auch war das Risiko einer aGVHD und einer cGVHD nicht signifikant unterschiedlich nach Anwendung des RTC Protokolls im Vergleich zu anderen Protokollen (p.187 und p.072).

Die zweithäufigste inflammatorische Komplikation im ersten Transplantationsjahr war die Gesamtheit der autoimmunen Ereignisse, welche bei 5 Patienten (10%) auftraten. Beschrieben wurden die Bildung von HLA-Antikörper (n=1), und autoimmuner Zytopenie (n=4). Symptome der Colitis traten nur bei 2 Patienten (4%) auf. 1 Patient hatte eine Colitis vor und während der Transplantation. Die Symptome waren innerhalb von 7 Monaten nach Stammzelltransplantation komplett rückläufig. Ein Patient entwickelte nach Stammzelltransplantation eine schwere Inflammation des Darmes, deren Ursache zwischen granulomatöser Inflammation, GvHD und Infektion durch Mykobakterien (PCR positiv, keine Erregeranzucht) nicht endgültig geklärt werden konnte. Die resultierende stenosierende Ileitis verursachte 3 Episoden eines Ileus.

Nur vier Patienten zeigten auch noch im zweiten Jahr nach Transplantation inflammatorische oder autoimmune Erkrankungen: Ein Patient entwickelte eine schwere aGvHD Grad IV am Tag + 270 nach Stammzelltransplantation und verstarb in Folge der cGvHD am Tag + 638. Der oben beschriebene Patient mit einer schweren infektiösen und inflammatorischen Colitis und chronischer GvHD war erst 4 Jahre nach der Transplantation symptomfrei und ohne Immunsuppressiva. Eine Patientin

entwickelte 4 Jahre nach der Stammzelltransplantation einen Lupus erythematodes, ein Patient entwickelte eine Hashimoto-Thyreoiditis (Abbildung 5B).



**Abbildung 5:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, in geänderter Reihenfolge, Übersetzung durch den Autor) Frequenz inflammatorischer Komplikationen unter konventioneller Therapie (A) und nach Stammzelltransplantation (B). [...] CT – conventional treatment, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, GI – gastrointestinal, aGVHD – acute graft versus host disease, cGVHD – chronic GVHD.

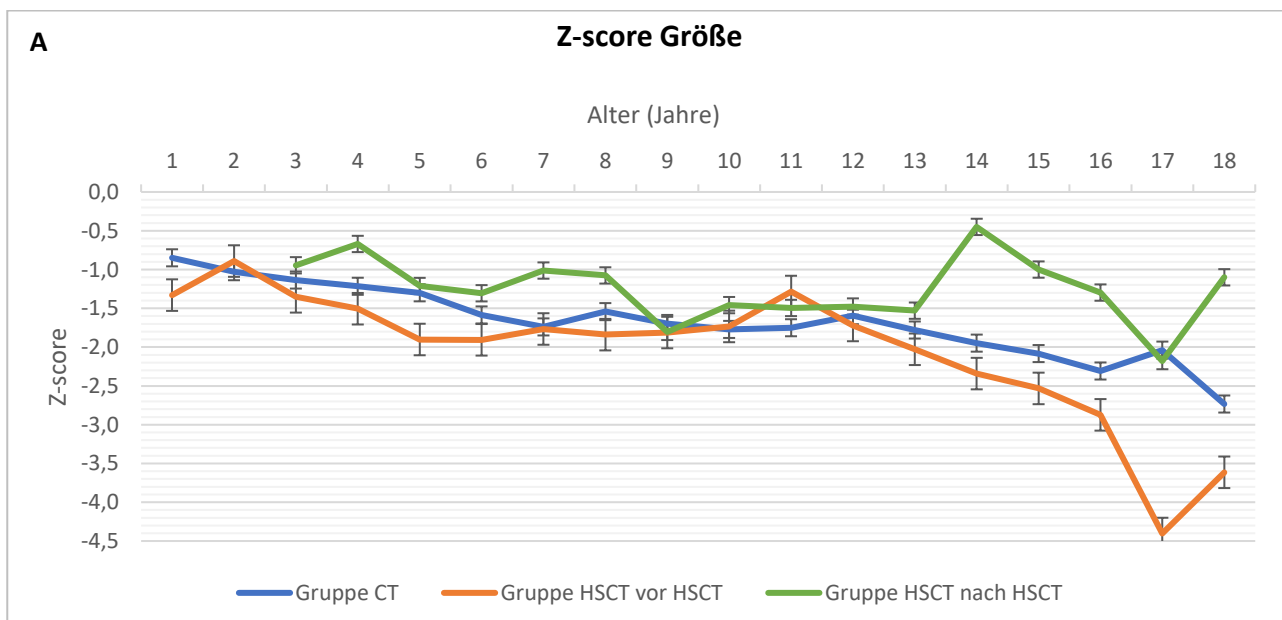
#### f. Immunmodulative/suppressive Therapie

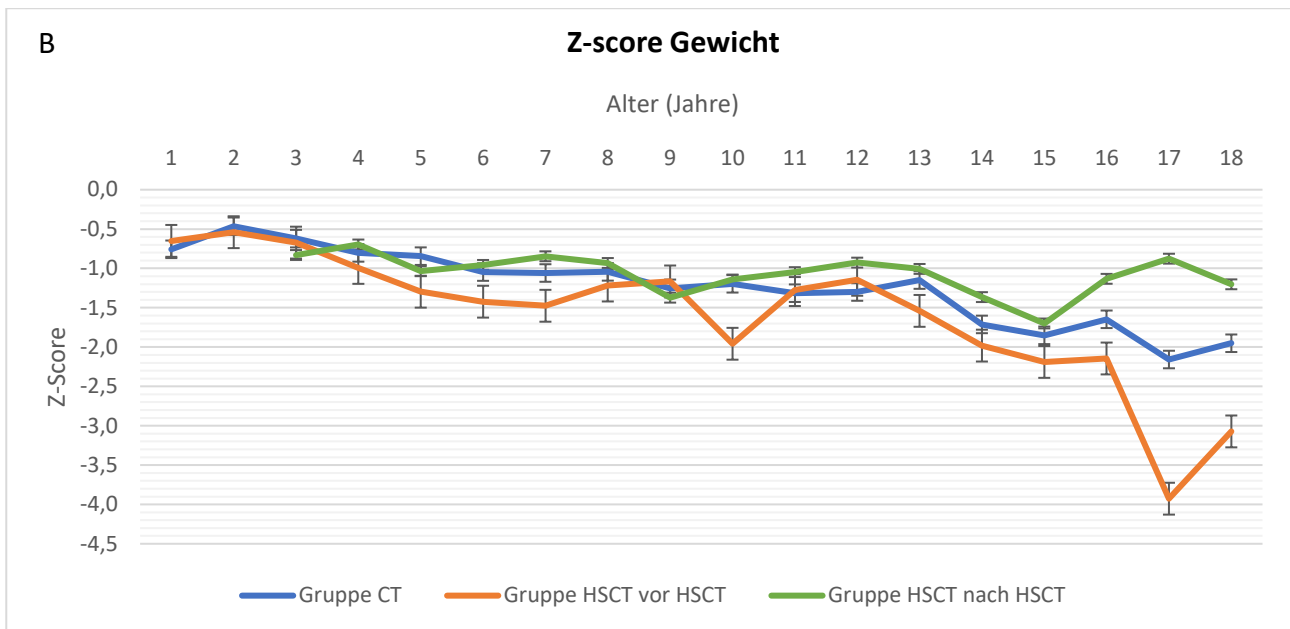
Für alle Patienten wurden die angewandten immunsuppressiven / immunmodulativen Therapien aufgezählt. Unter konventioneller Therapie mussten 74 (71%) der Patienten mindestens einmal eine solche Medikation einnehmen, deren mediane Dauer 181 Tage/Patient [IQR 0-1425] und 23 Tage/Lebensjahr unter konventioneller Therapie betrug (CT-LY) [IQR 0-105]. 61 (59%) benötigten eine solche Therapie länger als 3 Monate. Da die allogene Stammzelltransplantation ohne

Immunsuppressiva nicht möglich wäre, erhielten 100% der Patienten Immunsuppressiva nach Stammzelltransplantation, welche nach einer medianen Dauer von 172 Tagen [IQR 125-222], bzw. innerhalb von einem Jahr nach der ersten Stammzelltransplantation bei 40 von 46 Patienten, die mindestens 6 Monate überlebt hatten, abgesetzt werden konnten: 4 Patienten hatten einen protrahierten Verlauf auf Grund eines sekundären Transplantatversagens (Einer verstarb im Verlauf), 2 eine ausgedehnte chronische GvHD (Einer verstarb). Der Patient mit Lupus erythematodes musste mehrere Jahre nach Stammzelltransplantation erneut immunmodulative Medikation einnehmen (Tabelle 3).

### g. Anthropometrische Messungen

Abbildung 6 zeigt den Verlauf des Z-Scores (Mittelwert) für die Größe und das Gewicht in den 3 Gruppen: Gruppe, die unter konventioneller Therapie verblieb (CT) (n=54), transplantierte Gruppe vor der Transplantation (Gruppe HSCT vor HSCT) (n=50) und transplantierte Gruppe nach der Transplantation (Gruppe HSCT nach HSCT) (n=50) vom 1. bis zum 18. Lebensjahr. Im Durchschnitt ist das Wachstum und die Gewichtszunahme von allen Altersgruppen im negativen Bereich (Z-score maximum - 0,5), mit einer mit der Zeit progressiven Verschlechterung. Das Wachstum verläuft im Durchschnitt unter einem Z-Score von - 2 ab dem 13. Lebensjahr in der Gruppe HSCT vor Transplantation und ab dem 14. Lebensjahr für die Gruppe CT, während sich das Gewicht ab dem 14. Lebensjahr für die Gruppe HSCT vor der Transplantation einem Z-Score von -2 nähert, und ab dem 17. Lebensjahr für die Gruppe CT. Die Gruppe HSCT nach Stammzelltransplantation scheint eine bessere Entwicklung zu haben, wobei der Unterschied erst ab dem 13. Lebensjahr für die Größe und für das Gewicht ab dem 16. Lebensjahr eindeutig wird (Abbildung 6 A und B).

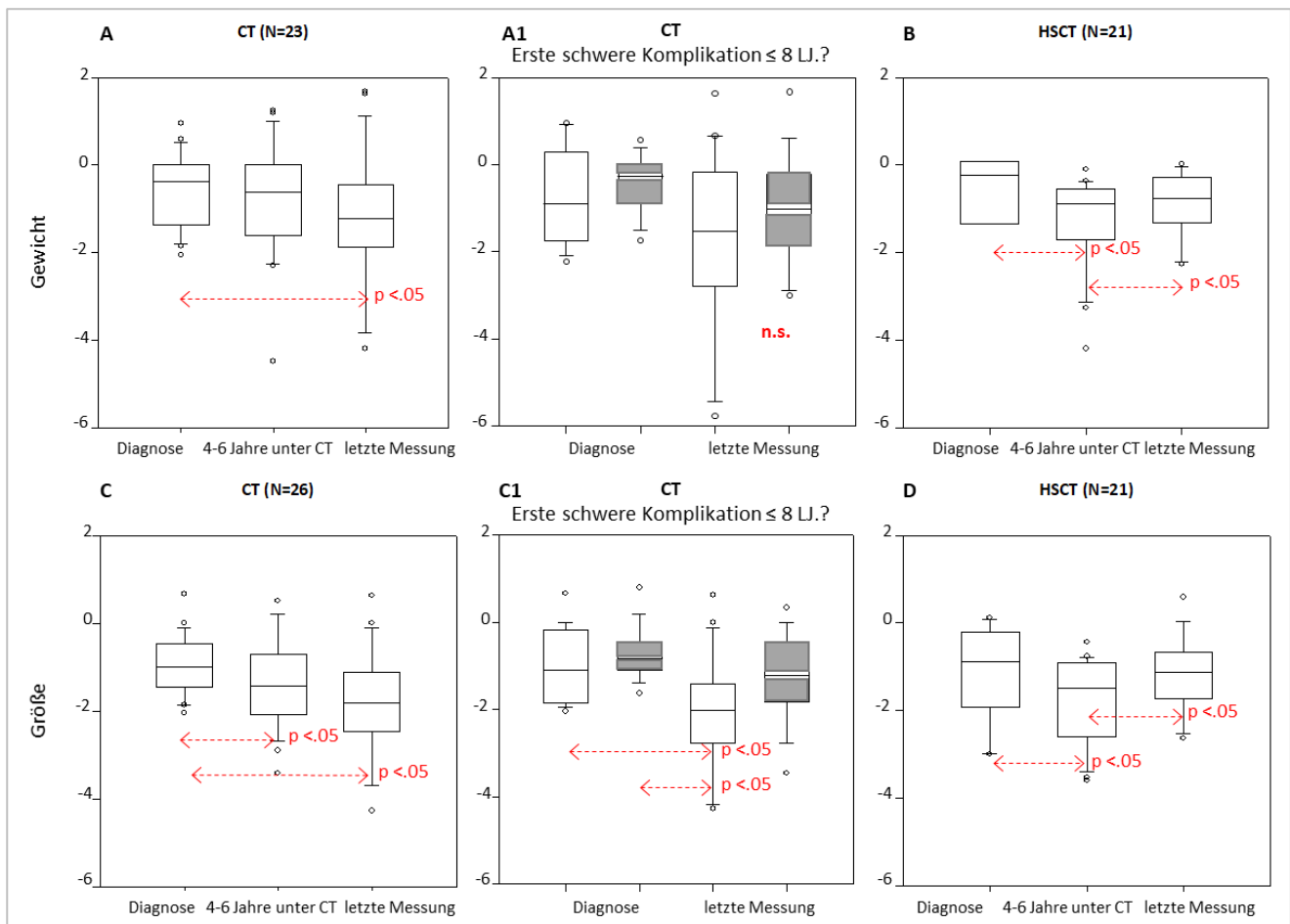




**Abbildung 6:** Verlauf Z-Score für Größe (A) und Gewicht (B) (Mittelwert mit Standard Fehler).

Für Patienten der CT Gruppe war der mediane Z-Score für Gewicht zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant niedriger als bei der letzten Messung (-0,35 [IQR -1,44-0,07] versus -1,17 [IQR -1,87 - 0,21] ( $p < .05$ )). Eine ähnliche Verschlechterung über die Zeit zeigte sich für das Wachstum (mediane Z-Score Größe bei Diagnose -0,90 [IQR -1,21 - -0,38] versus -1,59 [IQR -2,35 - -1,10] bei der letzten Messung ( $p < .05$ )) (Abbildung 7A und C); insbesondere für Patienten die bereits  $\leq 8$ . Lebensjahr schwere Komplikationen entwickelt hatten (graue Plots Abbildung 7 C1).

Für Patienten der HSCT Gruppe wurden die Z-Scores bei Diagnose, nach 4-6 Jahren unter konventioneller Therapie und die letzten Werte mindestens 2 Jahren nach erfolgreichem *Engraftment* verglichen. Diese Patienten zeigten ebenfalls eine progressive Verschlechterung unter konventioneller Therapie, aber signifikantes Aufholwachstum und Gewichtszunahme nach Stammzelltransplantation: Median Z-Score für Größe -1.49 [IQR -2.58 - 0.92] zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation vs. -1.13 [IQR -1.66 - -0.70] mindestens 2 Jahren nach Stammzelltransplantation; Z-Score für Gewicht -0.88 [IQR -1.52 - 0.58] vs. -0.76 [IQR -1.32 - -0.31],  $p < .05$  (Abbildung 7 B und D).

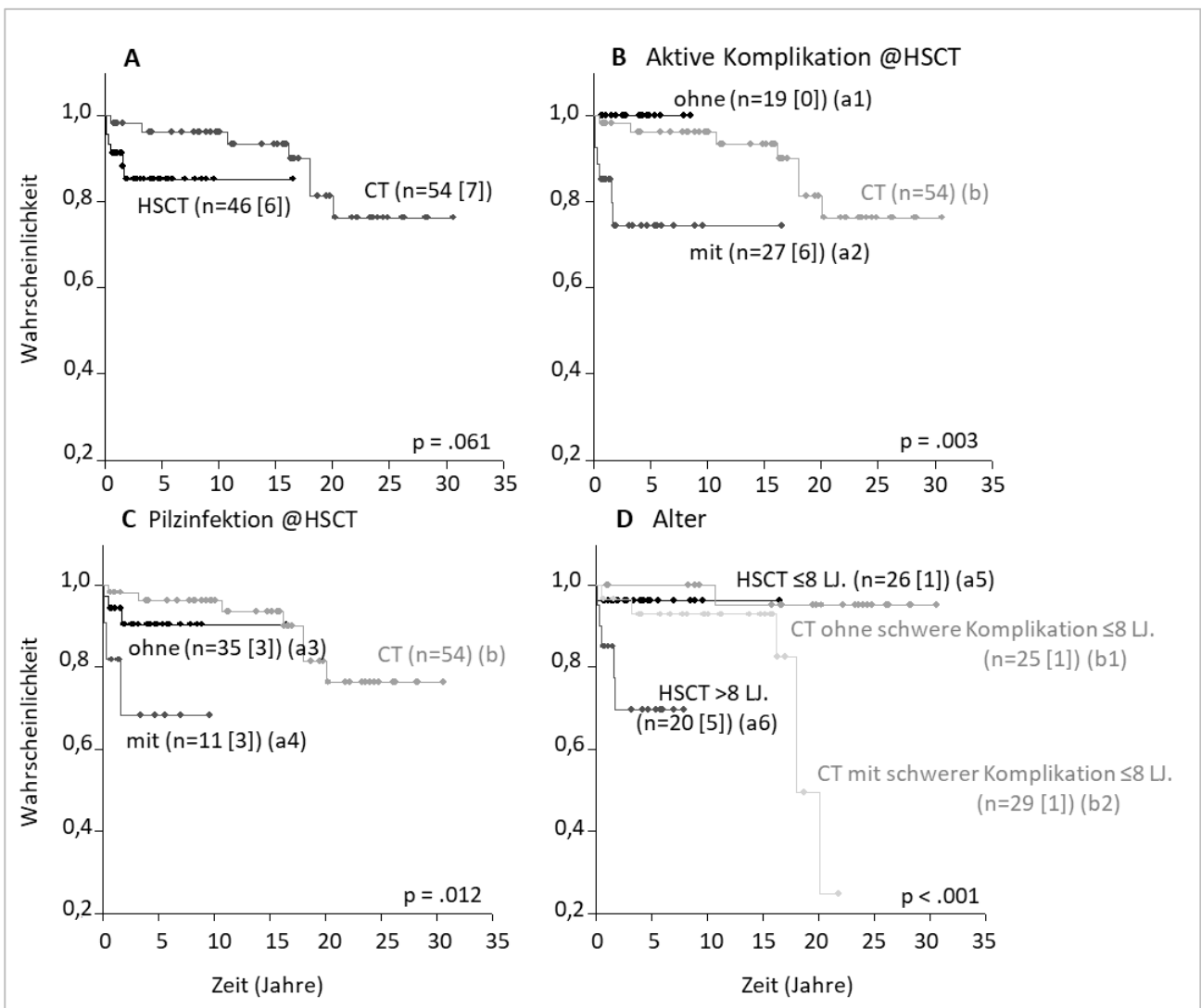


**Abbildung 7:** (Aus der Publikation, Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor) Z-Score für Größe (oben) und Gewicht (unten) unter konventioneller Therapie (A, A1 und C, C1) und für Patienten der Gruppe HSCT (B und D).

#### h. Gesamtüberleben-Overall survival (OS)

In der Gruppe unter konventioneller Therapie lag die geschätzte OS mit 20 Jahren bei 86 ( $\pm 5\%$ ) (Mittelwert-SD) (Abbildung 1A) (Aus der Publikation Dedieu 2020, Übersetzung durch den Autor) In der HSCT Gruppe hatten 44 Patienten nach einer medianen *Follow-up* Zeit von 2,3 Jahren [IQR 0,8-4,9] nach Stammzelltransplantation überlebt; dies entsprach einem geschätzten OS von 86 ( $\pm 6\%$ ). 6 Patienten verstarben an einer Infektion, davon 5 Patienten an einer Pneumonie. 4 dieser Patienten hatten eine aktive Infektion zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, welche sich während der Stammzelltransplantation verschlechterte, im Rahmen einer *graft failure* (n=2) oder chronischer GvHD (n=1). 2 weitere Patienten hatten eine aktive inflammatorische Kolitis zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und verstarben an *de novo* Infektionen im Rahmen einer chronischen GvHD. [...] Für die gesamte Kohorte, war das Gesamtüberleben nach HSCT nicht eindeutig höher als mit konventioneller Therapie (Abbildung 8). Jedoch war das Gesamtüberleben der Patienten, die

ohne schwere aktive Komplikation transplantiert wurden (OS 100%), insbesondere ohne Pilzinfektion (OS 90 ±5%), höher als das der Patienten, die mit aktiver schwerer Komplikation (75 ± 9%), Pilzinfektion (68 ±16%) transplantiert wurden oder der Patienten, die mit konventioneller Therapie behandelt wurden. Nach Stratifizierung nach Alter zeigte sich, dass Patienten, die bis zum 8. Lebensjahr transplantiert wurden und Patienten unter konventioneller Therapie, die bis zum 8. Lebensjahr keine schwere Komplikation erlitten hatten, ein höheres OS hatten (OS jeweils 96 (±4%) und 95 (±5%)). Diese zuletzt erwähnte Gruppe, hatte eine besseres OS als Patienten, die nach dem 8. Lebensjahr transplantiert wurden (OS 70 ±12%) und als Patienten unter konventioneller Therapie, die schon vor dem 8. Lebensjahr schwerwiegende Komplikationen erlitten hatten (25 ±20%) (aus Dedieu, 2020), (Abbildung 8). Weder die Art der Konditionierung (RTC versus MAC) noch der Spender (MUD versus MSD) hatten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.



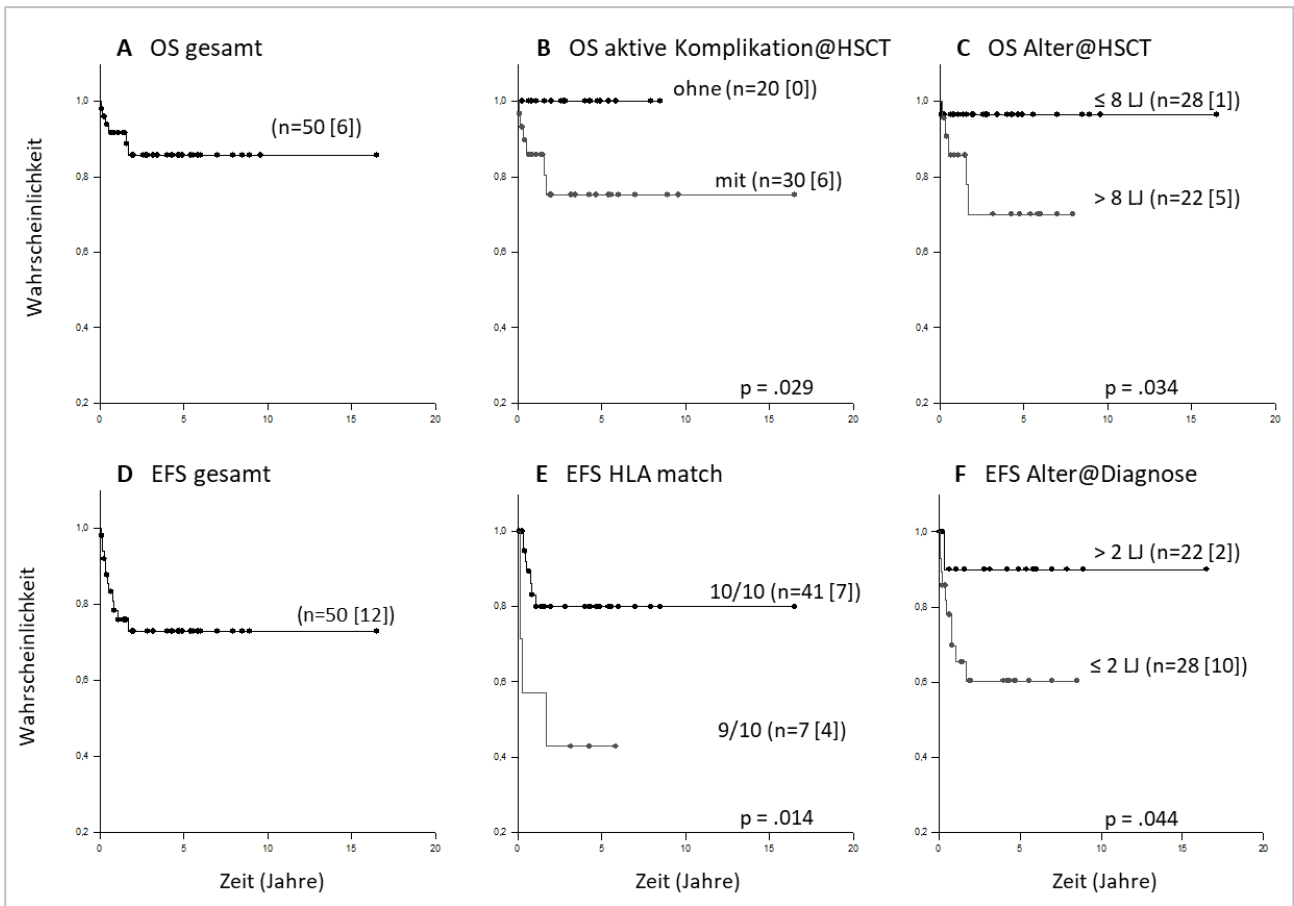
**Abbildung 8:** (Aus der Publikation Dedieu 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor): Geschätztes *overall survival* (OS) von Patienten nach Stammzelltransplantation (HSCT) im Vergleich zu konventioneller Therapie (CT). (A) OS der gesamten HSCT versus CT Kohorte (B) OS nach HSCT stratifiziert nach aktiver Komplikation zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zur gesamten CT Kohorte. (C) OS nach Stammzelltransplantation



stratifiziert nach aktiver Pilzinfektion zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zur gesamten CT Kohorte. (D) OS nach Stammzelltransplantation stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im Vergleich zu CT Patienten stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der ersten schweren Komplikation. Angegeben werden die Größe der Gruppen [und die Anzahl der Ereignisse]. Die Zeitachse bezieht sich auf die Zeit nach Stammzelltransplantation oder unter konventioneller Therapie. Signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich mit gesamt  $p < .05$ : (B) b vs. a2, (C) b vs. a4, (D) b1 vs. a6, b1 vs. b2 (Dedieu, 2020). LJ: Lebensjahr.

#### **i. *Graft Failure und engrafted Überleben-Event Free Survival (EFS)***

Nach Stammzelltransplantation betrug das Überleben mit Engraftment (*Event free survival* EFS) 73 ( $\pm 7\%$ ) (Abbildung 9D). Die HLA Kompatibilität hatte einen entscheidenden Einfluss auf das Engraftment: nach HLA 9/10 matched-Stammzelltransplantation betrug das EFS 43 ( $\pm 19\%$ ) versus 80 ( $\pm 7\%$ ) nach HLA 10/10 matched-Stammzelltransplantation ( $p.014$ ). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung hatte auch einen Einfluss auf das EFS: Patienten, die nach dem zweiten Lebensjahr diagnostiziert wurden hatten ein höheres EFS als diejenige, die vor dem zweiten Lebensjahr diagnostiziert wurden (EFS 90 ( $\pm 7\%$ ) versus 60 ( $\pm 10\%$ ),  $p.044$ ) (Abbildung 9 E und F). Ein *graft failure* trat bei 8 Patienten (16%) auf (2 primär, 6 sekundär), 6 nach Busulfan-RTC-Protokoll und 2 nach anderen Protokollen. Das Risiko eines *graft failure* war nicht signifikant höher nach Anwendung des Busulfan-RTC-Protokolls ( $p.438$ ). Nach *graft failure* traten häufig weitere Komplikationen auf: 2 Patienten verstarben, von 6 Patienten, die eine zweite Stammzelltransplantation erhielten, entwickelte einer eine invasive Aspergillosis, einer eine akute GVHD Grade III, einer eine schwere akute respiratorische Insuffizienz und einer verstarb. Nur 2 Patienten wurden komplikationslos erneut transplantiert (Tabelle 3).



**Abbildung 9:** (Aus der Publikation Dedieu, 2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor) Geschätztes *overall survival* (OS) nach Stammzelltransplantation (A) für die gesamte Kohorte. OS nach Stratifizierung nach (B) aktiver Komplikation zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation oder (C) Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation. Unten: Geschätztes *Event free survival* (EFS) nach Stammzelltransplantation (D) für die gesamte Kohorte. EFS nach Stratifizierung nach (E) HLA Kompatibilität oder (F) Alter zum Zeitpunkt der Diagnose. Angegeben werden die Größe der Gruppe [und die Anzahl der Ereignisse] (Dedieu, 2020). LJ: Lebensjahr.

Patient (sex)	Donor type (HLA match)	Donor source	Age at HSCT (years)	Severe complications at time of HSCT	Conditioning	Severe complications after HSCT	Last status	Last severe complication Time since 1.HSCT /2. HSCT (years)
#01 (m)	MUD (10/10) MUD (10/10)	BM BM	1.2	-	Busulfan-RTC MAC	Secondary graft failure (graft rejection with chimerism 50% and bone marrow failure), probable lung aspergillosis during 2nd HSCT	Alive and well	Last SC: 1.0 after 1st Time 1st: 2.6/2nd: 1.7
#02 (m)	MUD (9/10)	BM	8.9	Colitis	Busulfan-RTC	aGVHD IV, extended cGVHD, probable lung aspergillosis	Died day + 638	Last SC: 1.7 Time 1st: 1.7
#03 (m)	MUD (10/10)	BM	3.9	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 2
#04 (m)	MUD (10/10)	BM	8.2	-	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.3
#05 (m)	MUD (10/10)	BM	6.4	Proven lung, chest + bone aspergillosis	MAC	Colitis, aGVHD III, extended cGVHD (gut, skin and dermatomyositis)	Alive and well	Last SC: 4.4 Time 1st: 7.0
#06 (m)	MUD (10/10)	BM	1.1	Proven lung aspergillosis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 1.4
#07 (m)	MRD (10/10)	BM	2.5		MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.0
#08 (m)	MRD (10/10)	BM	2.6	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 1.9
#09 (m)	MUD (10/10)	BM	3.3	-	Busulfan-RTC		Alive and well	- Time 1st: 1.6
#10 (m)	MUD (10/10)	BM	11	Proven lung aspergillosis	Busulfan-RTC	Severe CMV colitis	Alive and well	Last SC: 0.3 Time 1st: 1.5
#11 (m)	MRD (10/10)	BM	5.2	-	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 2.8
#12 (m)	MRD (10/10)	BM	0.8	-	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 8.5
#13 (m)	MRD (10/10)	BM	5.6	Abscess liver	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 1.1
#14 (m)	MUD (10/10) MUD (10/10)	BM	1.5	-	MAC Treosulfan-RTC	Secondary graft failure with chimerism 3%, 2nd HSCT with aGVHD III	Alive and well	Last SC: 1.4 after 1st Time 1st: 2.8/2nd: 1.5
#15 (m)	MUD (10/10)	BM	15.5	Colitis	Treosulfan-RTC	Colitis	Alive and well	Last SC: 0.4 Time 1st: 0.7
#16 (m)	MUD (10/10)	BM	4.9	-	Treosulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.9
#17 (m)	MUD (10/10)	BM	15.8	-	Treosulfan-RTC	-	Alive and well	- Time since 1st: 5.4
#18 (f)	MRD (10/10)	BM	14.5	Colitis, lung inflammation	Busulfan-RTC	Lupus erythematoses	Alive, ongoing immunosuppression for Lupus erythematoses	Last SC: 4.0 (ongoing) Time 1st: 6.0
#19 (m)	MRD (10/10)	BM	5.6	Proven lung aspergillosis, spondylitis	MAC	aGVHD II	Alive, ongoing immunosuppression	Ongoing Time 1st: 0.1
#20 (m)	MRD (10/10)	BM	10.4	Colitis	MAC	aGVHD III/extended cGVHD, infection <i>pneumocystis jirovecii</i> infection	Died day +198	Last SC: 0.5 Time 1st: 0.5
#21 (m)	MUD (10/10)	BM	9.4	Proven lung + liver aspergillosis	MAC	VOD, aGVHD III gut and skin, extended cGVHD, severe acute respiratory syndrome	Died day +122	Last SC: 0.3 Time 1st: 0.3
#22 (m)	MRD (10/10)	BM	4.2	Colitis, lung inflammation	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 16.5
#23 (m)	MRD (10/10) MRD (10/10)	BM BM	13.8	Proven infection <i>scedoporum apiospermum</i> lung, ribs, CNS	Busulfan-RTC Busulfan-RTC	HLA antibodies, secondary graft-failure with chimerism 0%, 2. HSCT with lung haemorrhage	Died day +12 after 2.HSCT	Last SC: 1.6 after 1st Time 1st: 1.6/2nd: 0.0
#24 (f)	MUD (10/10)	BM	3.9	Proven infection <i>scedoporum apiospermum</i> lung, ribs	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.7
#25 (m)	MRD (10/10)	BM	4.5	Possible lung aspergillosis	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 5.6
#26 (f)	MRD (10/10)	BM	3.4	-	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.3
#27 (m)	MRD (10/10)	BM	3.9	-	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.0
#28 (m)	MRD (10/10)	BM	3.1	-	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 2.0
#29 (m)	MUD (9/10)	BM	14.3	Proven infection <i>aspergillosis</i> + <i>scedosporium apiospermum</i> lung	Busulfan-RTC	Primary graft failure, progressive infection	Died day+ 49	0.1 Time 1st: 0.1
#30 (m)	MRD (10/10)	BM	14.8	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well, ongoing immunosuppression	- Time 1st: 0.3
#31 (m)	MRD (10/10)	BM	17.3	Inflammation	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 1.1
#32 (m)	MUD (9/10)	BM	9.3	-	Busulfan-RTC	Sepsis and flare-up of lung inflammation	Alive and well	Last SC: 0.3 Time 1st: 5.8
#33 (m)	MUD (10/10)	BM	10.3	-	Busulfan-RTC	Autoimmune (AI) tricytopenia	Alive, ongoing immunosuppression	Last SC: ongoing Time 1st: 0.7

							for AI tricytopenia	
#34 (m)	MUD (9/10)	PBSC	0.8	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.3
#35 (m)	MUD (10/10)	BM	4	-	Busulfan-RTC	Secondary graft failure	Alive, ongoing 2. HSCT	Last SC: ongoing Time 1st: 0.8/2nd: ongoing
#36 (f)	MUD (9/10)	BM	14.6	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 3.2
#37 (m)	MRD (10/10)	BM	10.1	-	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 7.9
#38 (m)	MUD (10/10) MUD (10/10)	BM BM	0.9	Proven lung aspergillosis	Busulfan-RTC Busulfan-RTC	Secondary graft-failure with chimerism 0% despite 6 DLI infusions, 2. HSCT	Alive and well	Last SC: 2.6 after 1st Time 1st: 3.4/2nd: 0.8
#39 (m)	MUD (9/10)	BM	11.8	-	Busulfan-RTC MAC	Secondary graft-failure with chimerism 0% and bone marrow failure, 2. HSCT	Alive and well	Last SC: 0.8 after 1st Time 1st: 1.1/2nd: 0.8
#40 (m)	MUD (10/10)	BM	6.6	-	Busulfan-RTC	Pneumonia	Alive and well	Last SC: 0.1 Time since 1st: 0.7
#41 (m)	MUD (10/10)	PBSC	24.6	Colitis	MAC	VZV-meningitis	Alive and well	Last SC: 1 Time 1st: 5.4
#42 (m)	MUD (9/10) MUD (9/10)	BM BM	3.5	Probable lung aspergillosis + lung inflammation	MAC MAC	Primary graft-failure, 2. HSCT with severe respiratory distress syndrome	Alive and well	Last SC: 0.7 after 1st Time 1st: 9.6/2nd: 9.3
#43 (m)	MUD	BM	5.5	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 8.9
#44 (m)	MUD (10/10)	BM	3.8	Colitis	Treosulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 0.7
#45 (m)	MUD (10/10)	BM	0.8	-	Treosulfan-RTC	-	Alive and well, ongoing immunosuppression	- Time 1st: 0.3
#46 (m)	MUD (10/10)	BM	11.7	Colitis	Busulfan-RTC	-	Alive and well	- Time 1st: 7.0
#47 (m)	MUD (10/10)	BM	19.5	Colitis, lung inflammation	Busulfan-RTC	Flare-up lung inflammation	Alive and well	Last SC: 0.1 Time 1st: 0.4
#48 (m)	MUD (10/10)	BM	26.3	Probable lung aspergillosis	Busulfan-RTC	Kidney function failure	Alive and well	Last SC: 0.083 Time since 1st: 0.5
#49 (f)	MMUD	PBSC	1.8	Osteomyelitis	MAC	Progressive infection	Died day + 50	Last SC: 0.1 Time 1st: 0.1
#50 (m)	MUD (10/10)	BM	29.5	-	MAC	-	Alive and well	- Time 1st: 4.8

**Tabelle 3:** (Aus der Publikation Dedieu,2020, mit Genehmigung des Herausgebers, Übersetzung durch den Autor): Stammzelltransplantation Details und Outcome. Patient – Number (female/male); MUD – Matched unrelated donor (stem cell source: bone marrow); MRD – Matched related donor (stem cell source: bone marrow); (M)MUD – (Mis)matched unrelated donor, stem cell source: BM – bone marrow; PBSC – peripheral blood stem cells; 10/10 or 9/10 – 10/10 or 9/10 HLA-match; CNS – Central nervous system; MAC – Conventional myeloablative conditioning; RTC – Reduced toxicity conditioning;; Chimerism – minimal donor chimerism; aGVHD – Acute graft-versus-host disease grade ≥II (indicated), cGVHD – extended chronic GVHD, VOD – veno-occlusive disease, CMV – cytomegalovirus; VZV – varicella-zoster-virus; DLI – donor lymphocyte infusion; SC – severe complication (Dedieu, 2020).

## 5. Diskussion

Die vorgelegte Studie vergleicht zum ersten Mal systematisch die beiden Behandlungsansätze der Septischen Granulomatose (CGD), konventionelle Therapie mit Antiinfektiva und Immunsuppression versus kurative Stammzelltransplantation, in einer großen europäischen Kohorte (multizentrische Rekrutierung in Deutschland und Frankreich). Unsere Studie unterscheidet sich von den 3 vorangegangenen Kohorten (Ählin, 2013; Cole, 2013; Yonkof, 2019) durch die Länder, in denen die Behandlung stattgefunden hat (vorige Studien aus Schweden, bzw. Großbritannien-Irland und USA), die höhere Anzahl eingeschlossener Patienten und mehr verglichene Parameter. Während Ählin und al. hauptsächlich die OS verglichen (Ählin, 2013), studierten Cole und al. sowohl die Häufigkeit von Infektionen, Colitis, stationären Aufenthalten und chirurgischen Eingriffen als auch das Wachstum und die Gewichtszunahme, und in einer gesonderten Studie die Lebensqualität (Cole, 2013; Cole, 2013). Yonkof und al. (2019) untersuchten das OS, *transplantation related survival* (TRS), Performanz Status und Behinderungen.

Unsere Studie hatte zum Ziel, einen möglichst realitätsnahen Spiegel der Vor- und Nachteile beider Therapiemöglichkeiten (konventionelle Therapie und Stammzelltransplantation) für die Patienten wiederzugeben. Aus diesem Grund dokumentierten wir sowohl wie Cole und al. typische Infektionen der Septischen Granulomatose (Leberabszesse, Pneumonie usw.), aber auch alle typischen Infektionen, die nach einer Stammzelltransplantation auftreten können (Virus Reaktivierung, Fieber in Neutropenie usw.). Bezüglich inflammatorischer Komplikationen dokumentierten Cole und al. nur die stationären Aufenthalte, die mit Symptomen einer Colitis einhergingen. Unsere Studie erfasste zusätzlich inflammatorische Lungenerkrankungen, Granulome, Inflammation der Harnwege, autoimmune Erkrankungen und für die Post-Transplantationsphase die GvHD. Dabei wurden nicht nur die mit der Komplikation verbundenen stationären Aufnahmen dokumentiert, sondern es wurden auch alle therapiebedürftigen Schübe sowie die Zeit, in der der Patient an der Komplikation litt, berücksichtigt. Zusätzlich zu *overall survival* (OS) und *event free survival* (EFS) beschrieben wir auch *severe complication-free survival* (CFS). Wie bei Cole und al. erlaubte es die Berechnung der Frequenz der Ereignisse bezogen auf die Lebensjahre vor Diagnosestellung (CGD-Life-Year), auf die Lebensjahre unter konventioneller Therapie (CT-Life-Year) und auf die Lebensjahre nach Stammzelltransplantation (HSCT-Life-Year), Ereignisse über unterschiedliche Beobachtungszeiten hin zu vergleichen. Unsere Kohorte war mit 104 Patienten größer als in die der schwedischen und der britischen (41 bzw. 62 und 47 Patienten) (Ählin, 2013; Cole, 2013), und umschloss die gleiche Anzahl transplantierte Patienten wie die amerikanische Studie (Yonkof, 2019). Im Gegensatz zu Cole und al. (2013) schließt unsere Studie sowohl Kinder, Jugendliche und Erwachsene ein.

Wie vorherige Beobachtungsstudien über nicht-transplantierte Patienten mit Septischer Granulomatose (Winkelstein, 2000; Martire, 2008; van den Berg, 2009), belegt unsere Studie die unter konventioneller Therapie sehr hohe Wahrscheinlichkeit für Infektionen (85% unserer Patienten entwickelten mindestens eine Infektion), insbesondere Pneumonie und Hautinfektionen. Auch korrelierte die Verteilung der nachgewiesenen Pathogene, mit *Staphylococcus aureus* und *Aspergillus species* als den führenden Erregern, mit vorherigen Berichten. Bezüglich der inflammatorischen Komplikationen bestätigte unsere Studie den hohen Anteil an Patienten, die mindestens einmal von einer solchen Komplikation betroffen sind (76% versus 69,4% (Magnani, 2016, Kinder und Erwachsene) und 90% (Dunogué, 2017, nur erwachsene Patienten)). Im Vergleich zu vorangegangenen Studien beschreiben wir jedoch eine noch höhere Frequenz von infektiösen und inflammatorischen Komplikationen (0,4 Infektion/CT-LY versus 0,25 bis 0,64/Patientenjahr (Martire, 2008; Cole, 2013; Dunogué, 2017), 0,3 inflammatorische Episoden / CT-LY (versus 0,06 bis 0,15 Episoden/Patientenjahr (Magnani, 2016; Dunogué, 2017))). Diese höhere Frequenz könnte auf eine breitere Definition der erfassten Ereignisse in unserer Studie zurückgeführt werden. Auch erfolgte in unserer Studie die Dokumentation nach direktem Übertragen von der Patientenakte durch einen einzigen Studienarzt. Dieses könnte eine höhere Sensitivität der Dokumentation erklären. Noch eindrücklicher war die sehr hohe Proportion an Patienten unter konventioneller Therapie, die mindestens einmalig von einer schwerwiegenden Komplikation betroffen waren (88,5%). Jeweils etwa 49% der Patienten hatten mindestens einmal eine schwerwiegende bakterielle Infektion, oder eine Colitis, und 42% mindestens eine Pilzinfektion.

Wie bereits zuvor berichtet (Cole, 2013), konnten wir den schädlichen Einfluss der Erkrankung auf das Wachstum, sowie das hohe Aufholpotential nach Stammzelltransplantation bestätigen. Außerdem konnten wir den gleichen Effekt auf das Gewicht, und die besonders schlechte Prognose für Patienten, die schon vor dem 8. Lebensjahr schwere Komplikationen erlitten hatten, darstellen. Bei Patienten unter konventioneller Therapie konnten wir keine Sub-gruppe mit besserer Prognose identifizieren. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass trotz Einsatz moderner prophylaktischer und therapeutischer Antiinfektiva und Immunsuppressiva, sowie regelmäßiger Überwachung und Behandlung in erfahrenen Zentren in Deutschland und in Frankreich das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Septischer Granulomatose nur vermindert, aber nicht verhindert werden kann. Dieses unterstreicht die Relevanz der Stammzelltransplantation als kurativer Option für diese Patienten. Für Patienten, die mit Stammzelltransplantation behandelt wurden, konnten unsere Studie zeigen, dass trotz eines Anstiegs der Komplikationen im ersten Jahr nach Transplantation deren Frequenz im Vergleich zur konventionellen Therapie mittel- und langfristig

sank (Cole, 2013; Yonkof, 2019; Dedieu, 2020).

Während Ählin und al. (2013) in einer kleinen schwedischen Kohorte eine höhere Überlebensrate für Patienten nach Stammzelltransplantation gegenüber solchen unter konventioneller Therapie zeigten (93% vs. 74% OS), konnten wir, wie auch andere, eine solche nicht beschreiben (Cole, 2013; Parta, 2017; Yonkof, 2019; Dedieu, 2020). In diesem Zusammenhang muss auf die Grenzen einer retrospektiven Beobachtungsstudie hingewiesen werden. Trotz Hilfe von Registern (ESID und CEREDIH), kann nicht garantiert werden, dass die beschriebene Kohorte umfassend oder zumindest ausreichend repräsentativ für die beiden Behandlungsstrategien der Erkrankung ist. Zu einem zeigte sich während der Rekrutierung in den Zentren vor Ort, dass nicht alle lokalen Patienten in den europäischen Registern gemeldet werden. Weitere Patienten wurden in den jeweiligen Zentren exklusiv für die Studie rekrutiert. Dies deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen gewissen *Recruitment Bias* unserer retrospektiven Studie hin: Es ist denkbar, dass Patienten, die (vermutlich meist noch unter konventioneller Therapie) schon vor langer Zeit verstorben sind (und damit in dem behandelnden Zentrum nicht mehr bekannt sind), oder weil die Erkrankung noch nie oder nur sporadisch die Vorstellung in einer spezialisierten Hochschulambulanz notwendig gemacht hat nicht erfasst wurden. Somit sind möglicherweise sowohl sehr schwer erkrankte Patienten als auch solche mit milder Verlaufsform nicht in die Studie aufgenommen worden. Dieses betrifft vermutlich vor allem nicht transplantierte Patienten, während der Verlauf nach Stammzelltransplantation in den meisten Zentren über vollständige und ausführliche Register nachverfolgt wurde. Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass unsere Studie den Krankheitsverlauf der Septischen Granulomatose unter konventioneller Therapie zu günstig darstellt.

Eine der Herausforderungen der toxisitätsreduzierten Konditionierung ist das Erreichen eines stabilen Engraftment und die Gefahr eines Transplantatversagens. Unsere Studie deutet auf eine hohe Frequenz von schwerwiegenden Komplikationen nach Transplantatversagen hin (Tod, GvHD, neue oder Progress einer Infektion...). Güngör und al. (2014) erreichte mit einem Busulfan-RTC-Protokoll eine EFS von 91%. Die relativ niedrige EFS von 73 ( $\pm 7\%$ ) in unserer Kohorte war insbesondere mit Transplantatversagen bei jungen Kindern nach Busulfan-RTC Konditionierung verbunden. Basierend auf diese Beobachtung streben wir sowie anderen Zentren bei Kindern < 4 Jahren inzwischen eine höhere Busulfan-Dosis als von Güngör und al. (2014) empfohlen an. Weitere Faktoren wie zum Beispiel die Führung der immunsuppressiven Therapie, Charakteristika des Transplantats (Zellzahl, Manipulation usw.) oder die individuelle Erfahrung in den beteiligten Zentren, könnten auch zu diesem Unterschied beitragen. Der genaue Einfluss dieser Parameter müsste in weiteren Studien prospektiv ausgewertet werden.

Die Identifikation von Risiko-Faktoren für die Stammzelltransplantation könnte helfen, um weitere Vorschritte in Verträglichkeit und Erfolg der Stammzelltransplantation zu erreichen. Seit der Beobachtung einer erhöhten transplantations-verbunden Mortalität (zwischen 28 bis 50%) bei Patienten mit persistierenden Infektionen und Autoinflammation oder bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Horwitz, 2001; Seger, 2002; Schuetz, 2009; Soncini, 2009), wurden diese Patienten bisher als *High Risk* betrachtet. Die sehr guten Ergebnisse von Güngör und al. (2014) sowie Morillo und al. (2016) (OS 96% und 90%, EFS 91% und 81% jeweils), bei Transplantation auch älterer Patienten mit rezidivierenden oder aktiven Infektionen konnten in unserer sowie anderen vergleichbaren HSCT Kohorten nicht erreicht werden (Parta, 2017; Yonkof, 2019; Lum, 2019; Chiesa, 2020; Dedieu, 2020). Wir konnten auch keine bessere Prognose nach Konditionierung mit dem RTC Protokoll im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung feststellen. Dieses könnte daran liegen, dass vor 2011 nur sorgfältig ausgewählte Patienten mit passendem Familienspender transplantiert wurden, während die Indikation nach der Einführung der RTC-Konditionierung deutlich breiter gestellt wurde. Außerdem zeigten unsere sowie andere Studien, dass insbesondere Patienten unter 5-14 Jahren und ohne aktive schwere Komplikation eine sehr gute Prognose nach der Stammzelltransplantation hatten (Yonkof, 2019; Lum, 2019; Chiesa, 2020; Dedieu, 2020). Zusätzlich zu den bekannten *High Risk* Kriterien, konnte unsere Studie spezifisch das Vorliegen einer aktiven Pilzinfektion als statistisch relevanten Risikofaktor für den komplizierten Verlauf einer Stammzelltransplantation identifizieren.

Unsere Ergebnisse liefern weitere Argumente, die Stammzelltransplantation nicht mehr als *Salvage Therapie*, sondern als Therapie der Wahl für Patienten mit Septischer Granulomatose zu betrachten. Die Stammzelltransplantation sollte bei allen Patienten mit Septischer Granulomatose, die über einen verwandten oder unverwandten  $\geq 9/10$  HLA passenden Spender verfügen, frühzeitig erfolgen, noch vor dem Auftreten von Komplikationen, insbesondere vor Pilzinfektionen. Der ideale Zeitpunkt bleibt offen, unsere Erfahrung zeigt jedoch eine gute Toleranz (insbesondere hinsichtlich der toxischen Wirkung der Konditionierung) schon ab vollendetem erstem Lebensjahr. Obwohl das Vorliegen einer Pilzinfektion die Prognose der Transplantation verkompliziert, stellt dieses keine Kontraindikation für die Transplantation dar. Unsere und mehrere weitere Studien haben gezeigt, dass die Stammzelltransplantation durch das Wiederherstellen eines gesunden Immunsystems diese Infektionen effizient behandeln kann, während ausgedehnte Pilzinfektionen, die konservativ behandelt wurden, meist sehr langwierig verlaufen oder auch gar nicht geheilt werden können (Blumental, 2011; Dedieu 2021, *in press*). Jedoch, liefern unsere Ergebnisse auch Argumente, die Indikation für die Stammzelltransplantation bei Patienten, die das 8. Lebensjahr ohne schwere



Komplikation erreicht haben, nur nach vorsichtiger und individueller Abwägung zu stellen: diese Patienten hatten höhere Überlebensraten als Patienten, die noch nach dem 8. Lebensjahr transplantiert wurden. Außerdem wirkte sich die Erkrankung bei Patienten, die ohne schwere Komplikation das 8. Lebensjahr erreicht hatten nicht signifikant auf das Wachstum und die Gewichtszunahme aus. Die hier vorgelegte Arbeit zeigt wiederum auch, dass Patienten höheren Lebensalters und mit daher bereits vorhandenen Schädigungen durch die Grunderkrankung von einer Stammzelltransplantation durch einen verwandten oder unverwandten passenden Spender noch profitieren können.

Auch nach über 60 Jahren Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Septischer Granulomatose gelingt es trotz sehr differenzierter Therapiemöglichkeiten (antiinfektiöse Prophylaxe und Immunsuppression bei Bedarf) weder schwere akute Komplikationen (Infektionen und Autoinflammation), noch langfristig Gedeihstörung und verkürzte Lebenserwartung zu verhindern. Die hervorragenden Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation bei jungen Patienten mit HLA  $\geq 9/10$  passendem Spender, die vor dem Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen transplantiert werden, sprechen dafür, bei diesen Patienten die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation frühzeitig zu stellen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Stammzelltransplantation unter Anwendung von RTC-Protokollen bereits ab dem zweiten Lebensjahr gut vertragen wird, allerdings bei Kleinkindern mit höheren Dosierungen durchgeführt werden sollte als in der ersten Beschreibung des RTC-Protokolls für Patienten mit Septischer Granulomatose vorgeschlagen. Unsere schlechteren Ergebnisse bei *High Risk* Patienten, insbesondere Patienten mit aktiver Pilzinfektion und auch bei Patienten, die bis zum 8. Lebensjahr keine schwere Komplikation erlitten hatten, sind nicht einer Kontraindikation gegen die Stammzelltransplantation gleichzusetzen, betonen aber, dass weitere Fortschritte in der Sicherheit der Stammzelltransplantation erreicht werden müssen. Zum Beispiel könnten RTC-Protokolle vermutlich noch bessere Ergebnisse aufweisen, wenn die Zieldosis an Busulfan oder Treosulfan individueller an das Alter des Empfängers oder seiner Vorerkrankungen adaptiert wird. Auch sind prospektive Studien nötig, um weitere Kenntnisse über den Einfluss und das Management der Risikofaktoren zu erlangen. Erste Erfahrungen und Berichte über haploidente Transplantationen eröffnen Therapiemöglichkeiten für Patienten, die über keinen passenden HLA allo-identem ( $\geq 9/10$ ) Spender verfügen (Hoenig, 2014; Tang, 2020; Parta, 2020). Für diese Patientengruppe könnte, nach ersten Rückschlägen, zukünftig auch eine Gentherapie zur Verfügung stehen (Kohn, 2020). Deren Stellenwert im Vergleich zur haploidenten Stammzelltransplantation ist noch offen.

## 6. Referenzen

- Åhlin, A., Fugeläng, J., de Boer, M., Ringden, O., Fasth, A., Winiarski, J. (2013). Chronic granulomatous disease-haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 102(11), 1087–1094. <https://doi.org/10.1111/apa.12384>
- Arlet, J. B., Aouba, A., Suarez, F., Blanche, S., Valeyre, D., Fischer, A., Damotte, D., Cellier, C., Hermine, O. (2008). Efficiency of hydroxychloroquine in the treatment of granulomatous complications in chronic granulomatous disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 20(2), 142–144. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328277ef5f>
- Arnadóttir GA, Norddahl GL, Guðmundsdóttir S, Agustsdóttir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, Bjarnadóttir K, Theodors F, Benonisdóttir S, Ivarsdóttir EV, Oddsson A, Kristjánsson RP, Sulem G, Alexandersson KF, Juliusdóttir T, Guðmundsson KR, Saemundsdóttir J, Jonasdóttir A, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Manzanillo P, Guðjonsson SA, Thorisson GA, Magnússon OT, Masson G, Orvar KB, Holm H, Björnsson S, Arngrímsson R, Guðbjartsson DF, Thorsteinsdóttir U, Jónsdóttir I, Haraldsson A, Sulem P, Stefánsson K. (2018). A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nature communications*, 9(1), 4447. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06964-x>
- Arnold, D. E., Heimall, J. R. (2017). A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Advances in therapy*, 34(12), 2543–2557. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0636-2>
- Balashov, D., Shcherbina, A., Maschan, M., Trakhtman, P., Skvortsova, Y., Shelikhova, L., Laberko, A., Livshits, A., Novichkova, G., Maschan, A. (2015). Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$  and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21(11), 1955–1962. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.008>
- Beauté, J., Obenga, G., Le Mignot, L., Mahlaoui, N., Bougnoux, M. E., Mouy, R., Gougerot-Pocidallo, M. A., Barlogis, V., Suarez, F., Lanternier, F., Hermine, O., Lecuit, M., Blanche, S., Fischer, A., Lortholary, O., French PID Study Group CEREDIH (2011). Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(1), 57–62. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f13b23>
- Berendes, H., Bridges, R. A., Good, R. A. (1957). A fatal granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minnesota medicine*, 40(5), 309–312.
- Bertaina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., Pende D., Falco M., Handgretinger R., Moretta F., Lucarelli B., Brescia L.P., Li Pira G., Testi M., Cancrini C., Kabbara N., Carsetti R., Finocchi A., Moretta A., Moretta L., Locatelli F. (2014). HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of  $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*, 124(5), 822–826. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563817>
- Bielorai, B., Toren, A., Wolach, B., Mandel, M., Golan, H., Neumann, Y., Kaplinisky, C., Weintraub, M., Keller, N., Amariglio, N., Paswell, J., Rechavi, G. (2000). Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by granulocyte transfusions followed by peripheral

blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 26(9), 1025–1028.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702651>

Blumental, S., Mouy, R., Mahlaoui, N., Bougnoux, M. E., Debré, M., Beauté, J., Lortholary, O., Blanche, S., Fischer, A. (2011). Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(12), e159–e169. <https://doi.org/10.1093/cid/cir731>

Chin, T. W., Stiehm, E. R., Falloon, J., Gallin, J. I. (1987). Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *The Journal of pediatrics*, 111(3), 349–352.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80452-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80452-3)

Chiesa R., Wang J., Blok H.J., Hazelaar S., Neven B., Moshous D., Schulz A., Hoenig M., Hauck F., Al Seraihy A., Gozdzik J., Ljungman P., Lindemans C.A., Fernandes J.F., Kalwak K., Strahm B., Schanz U., Sedlacek P., Sykora K.W., Aksoylar S., Locatelli F., Stepensky P., Wynn R., Lum S.H., Zecca M., Porta F., Taskinen M., Gibson B., Matthes S., Karakukcu M., Hauri-Hohl M., Veys P., Gennery A.R., Lucchini G., Felber M., Albert M.H., Balashov D., Lankester A., Güngör T., Slatter M.A. (2020). Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. *Blood*, 136(10), 1201–1211. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005590>

Cole, T., McKendrick, F., Titman, P., Cant, A. J., Pearce, M. S., Cale, C. M., Goldblatt, D., Gennery, A. R. (2013). Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant. *Journal of clinical immunology*, 33(1), 8–13.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-012-9758-0>

Cole, T., Pearce, M. S., Cant, A. J., Cale, C. M., Goldblatt, D., Gennery, A. R. (2013). Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 132(5), 1150–1155.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.031>

Danziger, R. N., Goren, A. T., Becker, J., Greene, J. M., Douglas, S. D. (1993). Outpatient management with oral corticosteroid therapy for obstructive conditions in chronic granulomatous disease. *The Journal of pediatrics*, 122(2), 303–305. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(06\)80138-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(06)80138-1)

Dedieu, C., Röhmel, J., Kölsch, U., Roesler, J., Bassir, C., Rösen-Wolff, A., Unterwalder, N., Meisel, C., Kühl, J.-S., von Bernuth, H. (2016) Elektive Stammzelltransplantation bei septischer Granulomatose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2016;164(3), 237–240. <https://doi.org/10.1007/s00112-015-3449-x>

Dedieu, C., Albert, M. H., Mahlaoui, N., Hauck, F., Hedrich, C., Baumann, U., Warnatz, K., Roesler, J., Speckmann, C., Schulte, J., Fischer, A., Blanche, S., von Bernuth, H., Kühl, J.-S. (2020). Outcome of chronic granulomatous disease—Conventional treatment vs stem cell transplantation. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2020;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/pai.13402>

Dedieu C, Landwehr-Kenzel S, Thee S, Oevermann L, Voigt S, Marggraf K, Schulte J, Lau S, Roesler J, Kuehl J.S, von Bernuth H. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) cures therapy-refractory

*aspergillosis in chronic granulomatous disease (CGD). Pediatric Journal of Infectious Disease, in press.*

De Luca, A., Smeekens, S. P., Casagrande, A., Iannitti, R., Conway, K. L., Gresnigt, M. S., Begun, J., Plantinga, T. S., Joosten, L. A., van der Meer, J. W., Chamilos, G., Netea, M. G., Xavier, R. J., Dinarello, C. A., Romani, L., van de Veerdonk, F. L. (2014). IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(9), 3526–3531. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322831111>

De Ravin S.S., Reik A., Liu P.Q., Li L., Wu X., Su L., Raley C., Theobald N., Choi U., Song A.H., Chan A., Pearl J.R., Paschon D.E., Lee J., Newcombe H., Koontz S., Sweeney C., Shivak D.A., Zarembek K.A., Peshwa M.V., Gregory P.D., Urnov F.D., Malech H.L. (2016). Targeted gene addition in human CD34(+) hematopoietic cells for correction of X-linked chronic granulomatous disease. *Nature biotechnology*, 34(4), 424–429. <https://doi.org/10.1038/nbt.3513>

De Ravin, S. S., Li, L., Wu, X., Choi, U., Allen, C., Koontz, S., Lee, J., Theobald-Whiting, N., Chu, J., Garofalo, M., Sweeney, C., Kardava, L., Moir, S., Viley, A., Natarajan, P., Su, L., Kuhns, D., Zarembek, K. A., Peshwa, M. V., Malech, H. L. (2017). CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Science translational medicine*, 9(372), eaah3480. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah3480>

Dinarello C. A. (2012). Keep up the heat on IL-1. *Blood*, 120(13), 2538–2539. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-445254>

Dreyer, A. K., Hoffmann, D., Lachmann, N., Ackermann, M., Steinemann, D., Timm, B., Siler, U., Reichenbach, J., Grez, M., Moritz, T., Schambach, A., Cathomen, T. (2015). TALEN-mediated functional correction of X-linked chronic granulomatous disease in patient-derived induced pluripotent stem cells. *Biomaterials*, 69, 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.057>

Dunogué B., Pilmis B., Mahlaoui N., Elie C., Coignard-Biehler H., Amazzough K., Noël N., Salvator H., Catherinot E., Couderc L.J., Sokol H., Lanternier F., Fouyssac F., Bardet J., Bustamante J., Gougerot-Pocidallo M.A., Barlogis V., Masseau A., Durieu I., Lecuit M., Suarez F., Fischer A., Blanche S., Hermine O., Lortholary O. (2017). Chronic Granulomatous Disease in Patients Reaching Adulthood: A Nationwide Study in France. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(6), 767–775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw837>

Foroozfar, N., Hobbs, J. R., Hugh-Jones, K., Humble, J. G., James, D. C. O., Selwyn, S., Watson, J. G. and Yamamura, M. (1977) Bone-marrow transplant from an unrelated donor for chronic granulomatous disease. *Lancet* 1(8005), 210–213.

Freeman, A. F., Marciano, B. E., Anderson, V. L., Uzel, G., Costas, C., Holland, S. M. (2011). Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(9), 806–808. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318218181d>

Freudenberg, F., Wintergerst, U., Roesen-Wolff, A., Albert, M. H., Prell, C., Strahm, B., Koletzko, S., Ehl, S., Roos, D., Tommasini, A., Ventura, A., Belohradsky, B. H., Seger, R., Roesler, J., & Güngör, T.

(2010). Therapeutic strategy in p47-phox deficient chronic granulomatous disease presenting as inflammatory bowel disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(4), 943–946.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.035>

Gallin, J. I., Alling, D. W., Malech, H. L., Wesley, R., Koziol, D., Marciano, B., Eisenstein, E. M., Turner, M. L., DeCarlo, E. S., Starling, J. M., Holland, S. M. (2003). Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *The New England journal of medicine*, 348(24), 2416–2422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021931>

Gennery A. (2017). Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Research*, 6, 1427. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11789.1>

Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., Lerner, K. G., Thomas, E. D. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18(4), 295–304. <https://doi.org/10.1097/00007890-197410000-00001>

Güngör, T., Halter, J., Klink, A., Junge, S., Stumpe, K. D., Seger, R., & Schanz, U. (2005). Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients. *Transplantation*, 79(11), 1596–1606. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000163466.73485.5e>

Güngör, T., Teira, P., Slatter, M., Stussi, G., Stepensky, P., Moshous, D., Vermont, C., Ahmad, I., Shaw, P. J., Telles da Cunha, J. M., Schlegel, P. G., Hough, R., Fasth, A., Kentouche, K., Gruhn, B., Fernandes, J. F., Lachance, S., Bredius, R., Resnick, I. B., Belohradsky, B. H., Gennery A, Fischer A, Gaspar HB, Schanz U, Seger R, Rentsch K, Veys P, Haddad E, Albert MH, Hassan M; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (2014). Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet (London, England)*, 383(9915), 436–448. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62069-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62069-3)

Hahn, K. J., Ho, N., Yockey, L., Kreuzberg, S., Daub, J., Rump, A., Marciano, B. E., Quezado, M., Malech, H. L., Holland, S. M., Heller, T., Zerbe, C. S. (2015). Treatment with Anakinra, a Recombinant IL-1 Receptor Antagonist, Unlikely to Induce Lasting Remission in Patients with CGD Colitis. *The American journal of gastroenterology*, 110(6), 938–939. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.135>

Hoenig, M., Niehues, T., Siepermann, K., Jacobsen, E. M., Schütz, C., Furlan, I., Dückers, G., Lahr, G., Wiesneth, M., Debatin, K. M., Friedrich, W., Schulz, A. (2014). Successful HLA haploidentical hematopoietic SCT in chronic granulomatous disease. *Bone marrow transplantation*, 49(10), 1337–1338. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.125>

Holland S. M. (2013). Chronic granulomatous disease. *Hematology/oncology clinics of North America*, 27(1), 89–viii. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002>

Horwitz, M. E., Barrett, A. J., Brown, M. R., Carter, C. S., Childs, R., Gallin, J. I., Holland, S. M., Linton, G. F., Miller, J. A., Leitman, S. F., Read, E. J., Malech, H. L. (2001). Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic

allograft. *The New England journal of medicine*, 344(12), 881–888.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441203>

The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease (1991). *The New England journal of medicine*, 324(8), 509–516. <https://doi.org/10.1056/NEJM199102213240801>

Jackson, S. H., Miller, G. F., Segal, B. H., Mardiney, M., 3rd, Domachowske, J. B., Gallin, J. I., Holland, S. M. (2001). IFN-gamma is effective in reducing infections in the mouse model of chronic granulomatous disease (CGD). *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 21(8), 567–573.  
<https://doi.org/10.1089/10799900152547821>

Janeway C.A., Craig J., Davidson M., Downey W., Gitlin D., Sullivan J.C. (1954) Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non-specific Infection. *American Journal of Diseases of Children*, 88:388–392

Jones, L. B., McGrogan, P., Flood, T. J., Gennery, A. R., Morton, L., Thrasher, A., Goldblatt, D., Parker, L., Cant, A. J. (2008). Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clinical and experimental immunology*, 152(2), 211–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x>

Kato, K., Kojima, Y., Kobayashi, C., Mitsui, K., Nakajima-Yamaguchi, R., Kudo, K., Yanai, T., Yoshimi, A., Nakao, T., Morio, T., Kasahara, M., Koike, K., Tsuchida, M. (2011). Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection. *International journal of hematology*, 94(5), 479–482.  
<https://doi.org/10.1007/s12185-011-0932-6>

King, J., Henriët, S., Warris, A. (2016). Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2(2), 15. <https://doi.org/10.3390/jof2020015>

Klaudiel-Dreszler, M. A., Kalwak, K., Kurenko-Deptuch, M., Wolska-Kusnierz, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Pietrucha, B., Mikoluc, B., Górczyńska, E., Ussowicz, M., Chybicka, A., & Bernatowska, E. (2009). Treosulfan-based conditioning regimen in a second matched unrelated peripheral blood stem cell transplantation for a pediatric patient with CGD and invasive aspergillosis, who experienced initial graft failure after RIC. *International journal of hematology*, 90(5), 571–575.  
<https://doi.org/10.1007/s12185-009-0433-z>

Kohn, D. B., Booth, C., Kang, E. M., Pai, S. Y., Shaw, K. L., Santilli, G., Armant, M., Buckland, K. F., Choi, U., De Ravin, S. S., Dorsey, M. J., Kuo, C. Y., Leon-Rico, D., Rivat, C., Izotova, N., Gilmour, K., Snell, K., Dip, J. X., Darwish, J., Morris, E. C., Terrazas D., Wang L.D., Bauser C.A., Paprotka T., Kuhns D.B., Gregg J., Raymond H.E., Everett J.K., Honnet G., Biasco L., Newburger P.E., Bushman F.D., Grez M., Gaspar H.B., Williams D.A., Malech H.L., Galy A., Thrasher A.J., Net4CGD consortium (2020). Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nature medicine*, 26(2), 200–206. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0735-5>

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D F, Geller, H. C, Geiß, V, Hesse, A, von Hippel, U, Jaeger, D, Johnsen, W, Korte, K, Menner, G, Müller, J. M, Müller, A, Niemann-Pilatus, T, Remer, F, Schaefer, H.-U, Wittchen, S, Zabransky, K, Zellner, A, Ziegler, J, Hebebrand. (2001) Perzentile für

den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. Aug 1;149(8):807–18.

<https://doi.org/10.1007/s001120170107>

Kuhns, D. B., Alvord, W. G., Heller, T., Feld, J. J., Pike, K. M., Marciano, B. E., Uzel, G., DeRavin, S. S., Priel, D. A., Soule, B. P., Zarembek, K. A., Malech, H. L., Holland, S. M., Gallin, J. I. (2010). Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *The New England journal of medicine*, 363(27), 2600–2610. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007097>

Kuijpers, T., Lutter, R. (2012). Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 69(1), 7–15. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0834-z>

Lang, P., Schumm, M., Greil, J., Bader, P., Klingebiel, T., Müller, I., Feuchtinger, T., Pfeiffer, M., Schlegel, P. G., Niethammer, D., Handgretinger, R. (2005). A comparison between three graft manipulation methods for haploidentical stem cell transplantation in pediatric patients: preliminary results of a pilot study. *Klinische Padiatrie*, 217(6), 334–338. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872529>

Leiding, J. W., Freeman, A. F., Marciano, B. E., Anderson, V. L., Uzel, G., Malech, H. L., DeRavin, S., Wilks, D., Venkatesan, A. M., Zerbe, C. S., Heller, T., Holland, S. M. (2012). Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(5), 694–700. <https://doi.org/10.1093/cid/cir896>

Levine, S., Smith, V. V., Malone, M., Sebire, N. J. (2005). Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology*, 47(5), 508–516. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02258.x>

Lublin, M., Bartlett, D. L., Danforth, D. N., Kauffman, H., Gallin, J. I., Malech, H. L., Shawker, T., Choyke, P., Kleiner, D. E., Schwartzentruber, D. J., Chang, R., DeCarlo, E. S., Holland, S. M. (2002). Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Annals of surgery*, 235(3), 383–391. <https://doi.org/10.1097/00000658-200203000-00010>

Lum, S. H., Flood, T., Hambleton, S., McNaughton, P., Watson, H., Abinun, M., Owens, S., Cigrovski, N., Cant, A., Gennery, A. R., Slatter, M. (2019). Two decades of excellent transplant survival for chronic granulomatous disease: a supraregional immunology transplant center report. *Blood*, 133(23), 2546–2549. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000021>

Magnani, A., Mahlaoui, N. (2016). Managing Inflammatory Manifestations in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Paediatric drugs*, 18(5), 335–345. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0182-4>

Mauch, L., Lun, A., O'Gorman, M. R., Harris, J. S., Schulze, I., Zychlinsky, A., Fuchs, T., Oelschlägel, U., Brenner, S., Kutter, D., Rösen-Wolff, A., Roesler, J. (2007). Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clinical chemistry*, 53(5), 890–896. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.083444>

Marciano, B. E., Spalding, C., Fitzgerald, A., Mann, D., Brown, T., Osgood, S., Yockey, L., Darnell, D. N., Barnhart, L., Daub, J., Boris, L., Rump, A. P., Anderson, V. L., Haney, C., Kuhns, D. B., Rosenzweig, S. D., Kelly, C., Zelazny, A., Mason, T., DeRavin, S. S., Kang E., Gallin J.I., Malech H.L., Olivier K.N., Uzel G., Freeman A.F., Heller T., Zerbe C.S., Holland, S. M. (2015). Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(8), 1176–1183. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1154>

Margolis, D. M., Melnick, D. A., Alling, D. W., Gallin, J. I. (1990). Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *The Journal of infectious diseases*, 162(3), 723–726. <https://doi.org/10.1093/infdis/162.3.723>

Marks, D. J., Miyagi, K., Rahman, F. Z., Novelli, M., Bloom, S. L., Segal, A. W. (2009). Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 104(1), 117–124. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.72>

Martire, B., Rondelli, R., Soresina, A., Pignata, C., Broccoletti, T., Finocchi, A., Rossi, P., Gattorno, M., Rabusin, M., Azzari, C., Dellepiane, R. M., Pietrogrande, M. C., Trizzino, A., Di Bartolomeo, P., Martino, S., Carpino, L., Cossu, F., Locatelli, F., Maccario, R., Pierani, P., Putti M.C., Stabile A., Notarangelo L.D., Ugazio A.G., Plebani A., De Mattia D., IPINET (2008). Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clinical immunology*, 126(2), 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.09.008>

Meissner, F., Seger, R. A., Moshous, D., Fischer, A., Reichenbach, J., Zychlinsky, A. (2010). Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood*, 116(9), 1570–1573. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264218>

Merling, R. K., Kuhns, D. B., Sweeney, C. L., Wu, X., Burkett, S., Chu, J., Lee, J., Koontz, S., Di Pasquale, G., Afione, S. A., Chiorini, J. A., Kang, E. M., Choi, U., De Ravin, S. S., Malech, H. L. (2016). Gene-edited pseudogene resurrection corrects p47<sup>phox</sup>-deficient chronic granulomatous disease. *Blood advances*, 1(4), 270–278. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001214>

Milligan, K. L., Mann, D., Rump, A., Anderson, V. L., Hsu, A. P., Kuhns, D. B., Zerbe, C. S., Holland, S. M. (2016). Complete Myeloperoxidase Deficiency: Beware the "False-Positive" Dihydrorhodamine Oxidation. *The Journal of pediatrics*, 176, 204–206. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.047>

Moretta, L., Locatelli, F., Pende, D., Marcenaro, E., Mingari, M. C., Moretta, A. (2011). Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 117(3), 764–771. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-264085>

Morillo-Gutierrez, B., Beier, R., Rao, K., Burroughs, L., Schulz, A., Ewins, A. M., Gibson, B., Sedlacek, P., Krol, L., Strahm, B., Zaidman, I., Kalwak, K., Talano, J. A., Woolfrey, A., Fraser, C., Meyts, I., Müller, I., Wachowiak, J., Bernardo, M. E., Veys, P., Sykora K.W., Gennery A.R., Slatte, M. (2016). Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood*, 128(3), 440–448. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-704015>

Nicholson, J. A., Wynn, R. F., Carr, T. F., Will, A. M. (2004). Sequential reduced- and full-intensity allografting using same donor in a child with chronic granulomatous disease and coexistent,



significant comorbidity. *Bone marrow transplantation*, 34(11), 1009–1010.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704729>

Noel, N., Mahlaoui, N., Blanche, S., Suarez, F., Coignard-Biehler, H., Durieu, I., Godeberge, P., Sokol, H., Catherinot, E., Poiree, S., Chapdelaine, H., Dunogue, B., Bodemer, C., Lecuit, M., Fischer, A., Lortholary, O., Hermine, O. (2013). Efficacy and safety of thalidomide in patients with inflammatory manifestations of chronic granulomatous disease: a retrospective case series. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 132(4), 997–1000.e10004.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.059>

Ott, M. G., Schmidt, M., Schwarzwald, K., Stein, S., Siler, U., Koehl, U., Glimm, H., Kühlcke, K., Schilz, A., Kunkel, H., Naundorf, S., Brinkmann, A., Deichmann, A., Fischer, M., Ball, C., Pilz, I., Dunbar, C., Du, Y., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., Lüthi U., Hassan M., Thrasher A.J., Hoelzer D., von Kalle C., Seger R., Grez, M. (2006). Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nature medicine*, 12(4), 401–409. <https://doi.org/10.1038/nm1393>

Ozsahin, H., von Planta, M., Müller, I., Steinert, H. C., Nadal, D., Lauener, R., Tuchschild, P., Willi, U. V., Ozsahin, M., Crompton, N. E., Seger, R. A. (1998). Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized granulocytes, and liposomal amphotericin-B. *Blood*, 92(8), 2719–2724.

Parta, M., Hilligoss, D., Kelly, C., Kwatema, N., Theobald, N., Malech, H., Kang, E. M. (2015). Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in a Patient with Chronic Granulomatous Disease and Active Infection: A First Report. *Journal of clinical immunology*, 35(7), 675–680. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0204-y>

Parta, M., Kelly, C., Kwatema, N., Theobald, N., Hilligoss, D., Qin, J., Kuhns, D. B., Zerbe, C., Holland, S. M., Malech, H., Kang, E. M. (2017). Allogeneic Reduced-Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease: a Single-Center Prospective Trial. *Journal of clinical immunology*, 37(6), 548–558. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0422-6>

Parta, M., Hilligoss, D., Kelly, C., Kwatema, N., Theobald, N., Zerbe, C. S., Holland, S. M., Malech, H. L., Kang, E. M. (2020). Failure to Prevent Severe Graft-Versus-Host Disease in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Chronic Granulomatous Disease. *Journal of clinical immunology*, 40(4), 619–624.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-020-00772-z>

Ramzi, M., Rezvani, A., Haghighinejad, H. (2014). Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for high-risk adult patients with chronic granulomatous disease: first case report from Iran. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 12(5), 490–493.

Reisner, Y., Hagin, D., Martelli, M. F. (2011). Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*, 118(23), 6006–6017. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-338822>

Rex, J. H., Bennett, J. E., Gallin, J. I., Malech, H. L., DeCarlo, E. S., Melnick, D. A. (1991). *In vivo interferon-gamma therapy augments the in vitro ability of chronic granulomatous disease neutrophils to damage Aspergillus hyphae*. *The Journal of infectious diseases*, 163(4), 849–852. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.849>.

Roesler, J., Koch, A., Pörksen, G., von Bernuth, H., Brenner, S., Hahn, G., Fischer, R., Lorenz, N., Gahr, M., Rösen-Wolff, A. (2005). *Benefit assessment of preventive medical check-ups in patients suffering from chronic granulomatous disease (CGD)*. *Journal of evaluation in clinical practice*, 11(6), 513–521. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2005.00584.x>

Roos, D., de Boer, M. (2014). *Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease*. *Clinical and experimental immunology*, 175(2), 139–149. <https://doi.org/10.1111/cei.12202>

Roos D. (2016). *Chronic granulomatous disease*. *British medical bulletin*, 118(1), 50–63. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw009>

Roxo-Junior, P., Simão, H. M. (2014). *Chronic granulomatous disease: why an inflammatory disease? Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 47(11), 924–928. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20143735>

Sastry, J., Kakakios, A., Tugwell, H., Shaw, P. J. (2006). *Allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning for chronic granulomatous disease complicated by invasive Aspergillus infection*. *Pediatric blood & cancer*, 47(3), 327–329. <https://doi.org/10.1002/pbc.20865>

Schäppi, M. G., Smith, V. V., Goldblatt, D., Lindley, K. J., Milla, P. J. (2001). *Colitis in chronic granulomatous disease*. *Archives of disease in childhood*, 84(2), 147–151. <https://doi.org/10.1136/adc.84.2.147>

Schäppi, M. G., Jaquet, V., Belli, D. C., Krause, K. H. (2008). *Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase*. *Seminars in immunopathology*, 30(3), 255–271. <https://doi.org/10.1007/s00281-008-0119-2>

Schuetz, C., Hoenig, M., Schulz, A., Lee-Kirsch, M. A., Roesler, J., Friedrich, W., von Bernuth, H. (2007). *Successful unrelated bone marrow transplantation in a child with chronic granulomatous disease complicated by pulmonary and cerebral granuloma formation*. *European journal of pediatrics*, 166(8), 785–788. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0317-7>

Schuetz, C., Hoenig, M., Gatz, S., Speth, F., Benninghoff, U., Schulz, A., Debatin, K. M., Friedrich, W. (2009). *Hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors in chronic granulomatous disease*. *Immunologic research*, 44(1-3), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s12026-008-8068-3>

Segal, B. H., Barnhart, L. A., Anderson, V. L., Walsh, T. J., Malech, H. L., Holland, S. M. (2005). *Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(11), 1684–1688. <https://doi.org/10.1086/430068>

Seger, R. A., Gungor, T., Belohradsky, B. H., Blanche, S., Bordigoni, P., Di Bartolomeo, P., Flood, T., Landais, P., Müller, S., Ozsahin, H., Passwell, J. H., Porta, F., Slavin, S., Wulffraat, N., Zintl, F.,

Nagler, A., Cant, A., Fischer, A. (2002). Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood*, 100(13), 4344–4350. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0583>

Seger R. A. (2010). Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *The Netherlands journal of medicine*, 68(11), 334–340.

Seger R. A. (2011). Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Current opinion in hematology*, 18(1), 36–41. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834115e7>

Shah, R. M., Elfeky, R., Nademi, Z., Qasim, W., Amrolia, P., Chiesa, R., Rao, K., Lucchini, G., Silva, J., Worth, A., Barge, D., Ryan, D., Conn, J., Cant, A. J., Skinner, R., Abd Hamid, I. J., Flood, T., Abinun, M., Hambleton, S., Gennery, A. R., Veys P., Slatter, M. (2018). T-cell receptor  $\alpha\beta^+$  and CD19<sup>+</sup> cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1417–1426.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.008>

Shigemura, T., Nakazawa, Y., Yoshikawa, K., Hirabayashi, K., Saito, S., Kobayashi, N., Sakashita, K., Shiohara, M., Wada, T., Shimodaira, S., Agematsu, K., Koike, K. (2014). Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. *Transfusion*, 54(3), 516–521. <https://doi.org/10.1111/trf.12325>

Shulman, H. M., Sullivan, K. M., Weiden, P. L., McDonald, G. B., Striker, G. E., Sale, G. E., Hackman, R., Tsoi, M. S., Storb, R., Thomas, E. D. (1980). Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine*, 69(2), 204–217. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90380-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90380-0)

Siddiqui, S., Anderson, V. L., Hilligoss, D. M., Abinun, M., Kuijpers, T. W., Masur, H., Witebsky, F. G., Shea, Y. R., Gallin, J. I., Malech, H. L., Holland, S. M. (2007). Fulminant mullch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(6), 673–681. <https://doi.org/10.1086/520985>

Slatter, M. A., Gennery, A. R. (2017). Approaches to the removal of T-lymphocytes to minimize graft-versus-host disease in patients with primary immunodeficiencies who do not have a matched sibling donor. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 17(6), 414–420. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000402>

Sokol, H., Suarez, F., Meatchi, T., Malamut, G., Pocidalo, M. A., Blanche, S., Cellier, C., Hermine, O. (2009). Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis. *The American journal of gastroenterology*, 104(4), 1069. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.56>

Soncini, E., Slatter, M. A., Jones, L. B., Hughes, S., Hodges, S., Flood, T. J., Barge, D., Spickett, G. P., Jackson, G. H., Collin, M. P., Abinun, M., Cant, A. J., Gennery, A. R. (2009). Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *British journal of haematology*, 145(1), 73–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07614.x>

Song, E., Jaishankar, G. B., Saleh, H., Jithpratuck, W., Sahni, R., & Krishnaswamy, G. (2011). Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clinical and molecular allergy: CMA*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-9-10>

Stein, S., Ott, M. G., Schultze-Strasser, S., Jauch, A., Burwinkel, B., Kinner, A., Schmidt, M., Krämer, A., Schwäble, J., Glimm, H., Koehl, U., Preiss, C., Ball, C., Martin, H., Göhring, G., Schwarzwaelder, K., Hofmann, W. K., Karakaya, K., Tchatchou, S., Yang, R., Reinecke P., Kühlcke K., Schlegelberger B., Thrasher A.J., Hoelzer D., Seger R., von Kalle C., Grez, M. (2010). Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nature medicine*, 16(2), 198–204. <https://doi.org/10.1038/nm.2088>

Sweeney, C. L., Zou, J., Choi, U., Merling, R. K., Liu, A., Bodansky, A., Burkett, S., Kim, J. W., De Ravin, S. S., Malech, H. L. (2017). Targeted Repair of CYBB in X-CGD iPSCs Requires Retention of Intronic Sequences for Expression and Functional Correction. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 25(2), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.012>

Tang, X., Zhang, Y., Jing, Y., Lu, W., Xu, S., Cao, X., Huang, Y., Yang, H., Wu, N. (2020). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using unrelated cord blood or unmanipulated haploidentical donors is effective in pediatric chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection. *Bone marrow transplantation*, 55(9), 1875–1878. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0864-y>

Uzel, G., Orange, J. S., Poliak, N., Marciano, B. E., Heller, T., Holland, S. M. (2010). Complications of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(12), 1429–1434. <https://doi.org/10.1086/657308>

van den Berg, J. M., van Koppen, E., Ahlin, A., Belohradsky, B. H., Bernatowska, E., Corbeel, L., Español, T., Fischer, A., Kurenko-Deptuch, M., Mouy, R., Petropoulou, T., Roesler, J., Seger, R., Stasia, M. J., Valerius, N. H., Weening, R. S., Wolach, B., Roos, D., Kuijpers, T. W. (2009). Chronic granulomatous disease: the European experience. *PloS one*, 4(4), e5234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005234>

van de Geer, A., Nieto-Patlán, A., Kuhns, D. B., Tool, A. T., Arias, A. A., Bouaziz, M., de Boer, M., Franco, J. L., Gazendam, R. P., van Hamme, J. L., van Houdt, M., van Leeuwen, K., Verkuijden, P. J., van den Berg, T. K., Alzate, J. F., Arango-Franco, C. A., Batura, V., Bernasconi, A. R., Boardman, B., Booth, C., Burns S.O., Cabarcas F., Bensussan N.C., Charbit-Henrion F., Corveleyn A., Deswarte C., Azcoiti M.E., Foell D., Gallin J.I., Garcés C., Guedes M., Hinze C.H., Holland S.M., Hughes S.M., Ibañez P., Malech H.L., Meyts I., Moncada-Velez M., Moriya K., Neves E., Oleastro M., Perez L., Rattina V., Oleaga-Quintas C., Warner N., Muise A.M., López J.S., Trindade E., Vasconcelos J., Vermeire S., Wittkowski H., Worth A., Abel L., Dinauer M.C., Arkwright P.D., Roos D., Casanova J.L., Kuijpers T.W., Bustamante, J. (2018). Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *The Journal of clinical investigation*, 128(9), 3957–3975. <https://doi.org/10.1172/JCI97116>

van de Veerdonk, F. L., Dinarello, C. A. (2014). Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy*, 10(6), 1141–1142. <https://doi.org/10.4161/auto.28638>

von Bernuth, H., Knöchel, B., Wendisch, J., Bergert, R., Winkler, U., Hahn, G., Rupprecht, E., Roesler, J., Gahr, M. (2003), *Clinical presentation, diagnosis and therapy of granulomatous inflammations in patients with chronic granulomatous disease (CGD)*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 151: 49-56. <https://doi.org/10.1007/s00112-001-0387-6>

von Bernuth, H., Kulka, C., Roesler, J., Gahr, M., Rösen-Wolff, A. (2004). *NADPH oxidase is not required for spontaneous and Staphylococcus aureus-induced apoptosis of monocytes*. *Annals of hematology*, 83(4), 206–211. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0837-4>

Watanabe, C., Yajima, S., Taguchi, T., Toya, K., Fujii, Y., Hongo, T., Ohzeki, T. (2001). *Successful unrelated bone marrow transplantation for a patient with chronic granulomatous disease and associated resistant pneumonitis and Aspergillus osteomyelitis*. *Bone marrow transplantation*, 28(1), 83–87. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703086>

Welzen, M. E., Brüggemann, R. J., Van Den Berg, J. M., Voogt, H. W., Gilissen, J. H., Pajkrt, D., Klein, N., Burger, D. M., Warris, A. (2011). *A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease*. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(9), 794–797. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182195808>

Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Johnston, R. B., Jr, Boyle, J., Curnutte, J., Gallin, J. I., Malech, H. L., Holland, S. M., Ochs, H., Quie, P., Buckley, R. H., Foster, C. B., Chanock, S. J., Dickler, H. (2000). *Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients*. *Medicine*, 79(3), 155–169. <https://doi.org/10.1097/00005792-200005000-00003>

Wrona, D., Siler, U., Reichenbach, J. (2017). *CRISPR/Cas9-generated p47<sup>phox</sup>-deficient cell line for Chronic Granulomatous Disease gene therapy vector development*. *Scientific reports*, 7, 44187. <https://doi.org/10.1038/srep44187>

Yamazaki-Nakashimada, M. A., Stiehm, E. R., Pietropaolo-Cienfuegos, D., Hernandez-Bautista, V., & Espinosa-Rosales, F. (2006). *Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature*. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 97(2), 257–261. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60023-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60023-3)

Yonkof, J. R., Gupta, A., Fu, P., Garabedian, E., Dalal, J., the United States Immunodeficiency Network Consortium (2019). *Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Chronic Granulomatous Disease (CGD): a Report of the United States Immunodeficiency Network*. *Journal of clinical immunology*, 39(4), 448–458. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00635-2>

Zanditenas, D., Hagège, H., Rosa, I., Cattan, P., Ratel-Saby, S., Lons, T., & Chousterman, M. (2004). *[Inflammatory colitis and chronic granulomatous disease, a steroid-dependent case report]*. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 28(4), 398–401. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(04\)94942-1](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(04)94942-1)

## 7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Cinzia Dedieu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Prognose von Patienten mit Septischer Granulomatose-konventionelle Therapie versus Stammzelltransplantation*, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## 8. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Cinzia Dedieu hatte die einzeln aufgeführten Anteile an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Dedieu, C., Albert, M. H., Mahlaoui, N., Hauck, F., Hedrich, C., Baumann, U., Warnatz, K., Roesler, J., Speckmann, C., Schulte, J., Fischer, A., Blanche, S., von Bernuth, H., & Köhl, J.-S. (2020). **Outcome of chronic granulomatous disease—Conventional treatment vs stem cell transplantation.** *Pediatric Allergy and Immunology*, 2020;00:1-10

### Beitrag im Einzelnen:

Bei der von mir in Erstautorenschaft erstellten Publikation handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die zwei Behandlungsmethoden der septischen Granulomatose vergleicht. Die Studie wurde von mir initiiert, und die Fragestellung sowie Methodologie in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. von Bernuth entwickelt.

Im Rahmen der Rekrutierung von Patienten war ich für folgenden Aufgabe zuständig:

- Antragstellung an die zuständigen Ethikkommissionen
- Herstellung der notwendigen Unterlagen: Dokumentationsbogen, Patienteninformation, Patienteneinwilligung
- Kontaktaufnahme mit teilnehmenden Zentren, Kooperationsvereinbarung
- Datensammlung aus der Patientenakte in den Dokumentationsbogen und Übertragung in Excel

Die Aufklärung der Patienten über die Studie erfolgte über den betreuenden Ärzten in den teilnehmenden Zentren.

Die deskriptive Auswertung der Ergebnisse wurde von mir eigenständig und alleinverantwortlich durchgeführt. Ein Teil der statistischen Auswertung wurde von mir durchgeführt:

- Patienten Charakteristika mit Untersuchung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen (CT Gruppe und HSCT Gruppe) (Tabelle S1 in der Publikation -> Tabelle 1 in der Monographie)
- Beschreibung und Vergleich der Frequenz von Komplikationen mit Untersuchung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle S2 in der Publikation -> Tabelle 2A und 2B in der Monographie und Abbildung 2 der Publikation -> Abbildung 3 und 5 der Monographie, Abbildung S2 der Publikation -> Abbildung 4 der Monographie)
- Beschreibung der HSCT Gruppe und Transplantationsverlauf (Tabelle S4 der Publikation -> Tabelle 3 der Monographie)
- Beschreibung und Vergleich der Gewichtszunahme und des Wachstums sowie Untersuchung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abbildung 6 und 7 der Monographie)

Im Rahmen der Publikation wurden weitere statistische Auswertungen mit Unterstützung durch Dr. J.S. Kühl durchgeführt:

- Berechnung der *overall survival (OS)*, *complication free survival (CFS)* (Abbildung 1 und 3 der Publikation-> Abbildung 1 der Monographie, Abbildung S1 der Publikation)
- Vergleich der OS, CFS und *Event free survival (EFS)* zwischen beiden Gruppen und nach Stratifizierung nach Alter, HLA Match und schwere Komplikation zum Zeitpunkt der Transplantation (Abbildung 4 und 5 der Publikation -> Abbildung 8 und 9 der Monographie, Abbildung S3 der Publikation).
- Weitere Auswertung der anthropometrischen Messungen: Vergleich nach 4-6 Jahren unter konventioneller Therapie, Stratifizierung nach Alter, Darstellung mittels Plots (Abbildung 6 der Publikation -> Abbildung 7 der Monographie)

Die Berechnungen basierten auf den von mir für jede Untersuchung vorbereiteten Daten.

Die Verfassung des Artikels erfolgte in Zusammenarbeit zwischen Prof. Dr. Horst von Bernuth, Dr. J.S. Kühl und mir. Alle Koautoren gaben hilfreiches Feedback, wodurch der Artikel letztlich in seine endgültige Fassung gebracht werden konnte.

#### Publikation 2:

Dedieu, C., Röhmel, J., Kölsch, U., Roesler, J., Bassir, C., Rösen-Wolff, A., Unterwalder, N., Meisel, C., Kühl, J.-S., & von Bernuth, H. (2016) **Elektive Stammzelltransplantation bei septischer Granulomatose**. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2016;164(3), 237–240.

#### Beitrag im Einzelnen:

Bei der Publikation handelt es sich um einen Fallbericht über einen Patienten mit CGD, gefolgt von einer auf die Literatur basierten Zusammenfassung über die Erkrankung. Ich war für die Verfassung des Fallberichtes und die Literaturrecherche verantwortlich. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Horst von Bernuth und mit Hilfe des Feedbacks unserer Koautoren wurde der Artikel in die publizierte Fassung gebracht.

#### Publikation 3:

Dedieu C, Landwehr-Kenzel S, Thee S, Oevermann L, Voigt S, Marggraf K, Schulte J, Lau S, Roesler J, Kuehl J.S, von Bernuth H. **Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) cures therapy-refractory aspergillosis in chronic granulomatous disease (CGD)**. Pediatric Journal of Infectious Disease, *in press*.



Beitrag im Einzelnen:

Bei der Publikation handelt es sich um eine Fallserie über drei CGD Patienten mit invasiver Aspergillosis, gefolgt von einer vollständigen, systematischen Literaturübersicht zum Thema Behandlung der invasiven Aspergillosis bei CGD Patienten. Die Arbeit und die Fragestellung wurden von Prof. Dr. Horst von Bernuth initiiert. Die Fallberichte (inkl. Abbildung 1 und Tabelle 1) und die Literaturübersicht (Tabelle 2) wurden von mit verfasst. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Horst von Bernuth und mit Hilfe des Feedbacks unserer Koautoren (insbesondere Dr J.S. Kühl und Dr S. Landwehr-Kenzel) erlangte der Artikel seine endgültige Fassung.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 9. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Publikationen und Vorträge

### Publikationen:

**Dedieu C**, Röhmel J, Kölsch U, Roesler J, Bassir C, Rösen-Wolff A, Unterwalder N, Meisel C, Kühl J-S, & von Bernuth H

*Elektive Stammzelltransplantation bei septischer Granulomatose*

**Monatsschrift Kinderheilkunde, 2016;164(3), 237–240**

Tauzin M, Felix A, Michot C, **Dedieu C**, Aoust L, Fortas F, Guillier C, Ngo J., Wachter PY., Petermann L., Kermorvant-Duchemin E

*[About twins: Epidemiological, genetic, and obstetrical aspects, specific risks, and outcome]*

**Archives de pédiatrie, 2017 ; 24(12), 1299–1311**

**Dedieu C**, Albert MH, Mahlaoui N, Hauck F, Hedrich C, Baumann U, Warnatz K, Roesler J, Speckmann C, Schulte J, Fischer A, Blanche S, von Bernuth H, & Kühl J-S

*Outcome of chronic granulomatous disease—Conventional treatment vs stem cell transplantation*

**Pediatric Allergy and Immunology, 2020; 00:1-10**

**Dedieu C**, Landwehr-Kenzel S, Thee S, Oevermann L, Voigt S, Marggraf K, Schulte J, Lau S, Roesler J, Kuehl J.S, von Bernuth H

*Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) cures therapy-refractory aspergillosis in chronic granulomatous disease (CGD)*

**Pediatric Journal of Infectious Disease, 2021; in press**

Eichinger A, von Bernuth H, Boekstegers AM, **Dedieu C**, Heyde S, Köhler LM, Johannes Schulte S, Kölsch U, Malvagia S, la Marca G, Conca R, Klein C, Albert MH, Hauck F

*Upfront enzyme replacement therapy via neonatal erythrocyte transfusion combined with definitive HSCT for purine nucleoside phosphorylase-deficiency*

**Journal of Clinical Immunology, 2021; in press**

Vorträge:

**Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) Jahrestagung 2018, Innsbruck**

Erythrocyte transfusions normalize toxic metabolites prior to allogenic stem cell transplantation in severe combined immunodeficiency due to purin nucleoside phosphorylase deficiency (PNP-SCID)

**CSL Behring Immunology Summer School 2018, Berlin**

Erythrocyte transfusions normalize toxic metabolites prior to allogenic stem cell transplantation in severe combined immunodeficiency due to purin nucleoside phosphorylase deficiency (PNP-SCID)

**European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2019, Brüssel**

Outcome of chronic granulomatous disease - Conventional treatment versus stem cell transplantation

**Interdisziplinäres kinderimmunologisches Arbeitstreffen (KIAT) 2019, Leipzig**

Erfahrungen im Follow-up von auffälligen Neugeborenen im Screening auf schwere T-Lymphopenie

## **11. Danksagung:**

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die diese Arbeit ermöglicht haben. Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. Horst von Bernuth für seine Unterstützung und seine sorgfältige Begutachtung dieser Arbeit. Bei Herrn Dr. med. Jörn Kühl möchte ich mich für seine kritische und ausdauernde Begleitung bedanken. Auch Herrn Professor Bodo Niggemann danke ich für sein Vertrauen, welches mir einen guten Start in Deutschland ermöglicht hat.

Ich möchte mich darüber hinaus an alle Kollegen wenden, die diese Arbeit durch Betreuung von Patienten unterstützt haben:

Außer Prof. Dr. med. Horst von Bernuth, ebenfalls PD Dr. med. Renate Krüger, Dr. med. Stephanie Thee, Dr. med. Sybille Landwehr-Kenzel, Prof. Dr.med. Johannes Schulte, Dr. med. Kirsten Wittke, Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen (Charité Berlin); Dr. med. J.S. Kühl vom Universitätsklinikum Leipzig; Prof. Dr. med. Christian Hedrich, Prof. Dr. med. Jochen Rösler vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; Prof. Dr. med. Ulrich Baumann der Medizinischen Hochschule Hannover; Dr. med. Nizar Mahlaoui, Prof. Stephane Blanche, Prof. Alain Fischer vom Hôpital Necker Enfants Malades, Paris; PD Dr. med. Dr. sci. nat. Fabian Hauck, PD. Dr. med. Michael Albert vom Dr. von Haunerschen Kinderspital Klinikum, München; Prof. Dr. med. Stephan Ehl, Prof. Dr. med. Klaus Warnatz vom Universitätsklinikum Freiburg; Dr. med. Gerhard Kindl, Dr. med. Nizar Mahlaoui, Frau Sabine El-Helou vom ESID und CEREDIH.

Ich danke weiter den zahlreichen Krankenschwestern, medizinisch- technischen Assistentinnen und Sekretärinnen, die mir die Patientenakten zur Verfügung gestellt und mich während der langen Arbeitsstunden unterstützt haben.

Mein besonderer Dank an meine Mutter Constanze, die viel über Septische Granulomatose gelesen und gelernt hat. Auch danke ich meinem Vater Jean-René, meinen Schwestern Camille und Charlotte, und natürlich meinem lieben Mann Thomas, für ihre liebevolle, sehr geduldige und ermutigende Begleitung.