

DEUTSCHES PID-NET REGISTER

Datenbank für primäre Immundefekte

El-Helou SM^{1,4,38,41}, Bode S^{1,39}, Ehl S^{1,39,41}, Heeg M^{1,39}, Maccari ME^{1,39}, Ritterbusch H^{1,39}, Rusch S¹, Speckmann C¹, Thalhammer J^{1,39}, Warnatz K³⁹, von Bernuth H^{2,36,37}, Hanitsch L², Krüger R², Landwehr-Kenzel S², Scheibenbogen CM², Wittke K², Wolf B², Albert MH³, Eichinger A³, Hauck F³, Heyde S³, Klein C³, Rack-Hoch A³, Sollinger FM³, Strotmann G³, Atschekzei F^{4,38,45}, Baumann U^{4,38,45}, Ernst D^{4,45}, Gerschmann S^{4,45}, Hempel J^{4,45}, Jablonka A^{4,38,45}, Klemann C^{4,45}, Mielke G^{4,38,45}, Schmidt RE^{4,38,45}, Sogkas G^{4,38,45}, Viemann D^{4,38,45}, Avila A⁵, Borte M⁵, Borte S⁵, Fasshauer M⁵, Hauenherm A⁵, Kellner N⁵, Müller H⁵, Ülzen A⁵, Bader P⁶, Bakhtiar S⁶, Heß U⁶, Kosteczka R⁶, Schubert R⁶, Wölke S⁶, Zielen S⁶, Höning M⁷, Schulz A⁷, Schwarz K⁷, Steinmann S⁷, Ghosh S⁸, Laws HJ⁸, Neubert J⁸, Oommen PT⁸, Rübsam G⁸, Dücker G⁹, Lamers B⁹, Niehues T⁹, Graf D¹⁰, Haase G¹¹, Liese JG¹¹, Morbach H¹¹, Schmalzing MT¹¹, Schwaneck EC¹¹, Tony HP¹¹, Dirks J¹¹, Kobbe R¹², Krieger T^{12,40}, Lehberg K¹², Müller I¹², Geberzahn L¹³, Körholz J¹³, Roesler J¹³, Rösen-Wolff A¹³, Schütz C¹³, Foell D¹⁴, Hellige A¹⁴, Masjosthusmann K¹⁴, Mohr M¹⁴, Wittkowski H¹⁴, Behrends U¹⁵, Rieber NP¹⁵, Schauer U¹⁶, Fecker G¹⁷, Metzler M¹⁷, Naumann-Bartsch N¹⁷, Stiehl S¹⁷, Handgretinger R¹⁸, Henes J¹⁸, Holzner U¹⁸, Speidel L¹⁸, Becker B¹⁹, Boesecke C¹⁹, Dilloo D¹⁹, Mohrmann K¹⁹, Rockstroh J¹⁹, Saidi A¹⁹, Schönberger S¹⁹, Schwarze-Zander C¹⁹, Wasmuth JC¹⁹, Ankermann T²⁰, von Bismarck P²⁰, Schreiber S²⁰, Zeuner R²⁰, Kaiser-Labusch P²¹, Greil J²², Jakoby D²², Kulozik AE²², Herrmann F²³, Horneff G^{23,44}, Klein A^{23,44}, Peitz J²³, Schmidt N²³, Graf N²⁴, Heine S²⁴, Bielack S²⁵, Groß-Wieltsch U²⁵, Deutz P²⁶, Lassay L²⁶, Tenbrock K²⁶, Wagner N²⁶, Classen CF²⁷, Girschick H²⁸, Bernbeck B²⁹, Brummel B²⁹, Lara-Villacanas E²⁹, Münstermann E²⁹, Schneider D²⁹, Tietsch N²⁹, Westkemper M²⁹, Weiß M³⁰, Haenicke H³¹, Schulz C³¹, Strauss G³¹, Kramm C³², Kühnle I³², Kullmann S³², Specker C³³, Vinnemeier-Laubenthal L³³, Lehmann A³⁴, Stiefel M³⁴, Winkler M³⁴, Belohradsky BH³⁵, Kindle G¹, Grimbacher B^{1,38,41,42,43}.

¹Freiburg: Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinischen Fakultät, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²Berlin: Charité; ³München: Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität; ⁴Hannover: Medizinische Hochschule Hannover (MHH); ⁵Leipzig: Klinikum St. Georg gGmbH; ⁶Frankfurt: University Hospital; ⁷Ulm: University Hospital; ⁸Düsseldorf: University Children's Hospital; ⁹Krefeld: Helios Klinikum; ¹⁰Leipzig: MVZ Dr. Reising-Ackermann und Kollegen; ¹¹Würzburg: University Hospital; ¹²Hamburg-Eppendorf: University Hospital; ¹³Dresden: University Hospital; ¹⁴Münster: University Hospital; ¹⁵München: Kinderklinik München Schwabing, Technische Universität München; ¹⁶Bochum: University Children's Hospital; ¹⁷Erlangen: University Children's Hospital; ¹⁸Tübingen: University Hospital; ¹⁹Bonn: University Hospital; ²⁰Kiel: University Hospital; ²¹Bremen: Prof.-Hess-Kinderklinik; ²²Heidelberg: University Children's Hospital; ²³Sankt Augustin: Asklepios Klinik; ²⁴Homburg: University Children's Hospital; ²⁵Stuttgart: Olgahospital; ²⁶Aachen: University Children's Hospital; ²⁷Rostock: University Children's Hospital; ²⁸Berlin: Vivantes Klinikum im Friedrichshain; ²⁹Dortmund: Westfälisches Kinderzentrum, Klinikum Dortmund; ³⁰Köln: Children's Hospital Amsterdamer Strasse; ³¹Berlin-Buch: Helios Hospital; ³²Göttingen: Pediatric Oncology, University Medical Center Göttingen; ³³Essen: Kliniken Essen-Mitte; ³⁴Halle: University Children's Hospital; ³⁵Schnaitsee: dsai e.v.; ³⁶Labor Berlin GmbH, Fachbereich Immunologie, Berlin; ³⁷Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin; ³⁸Cluster of Excellence RESIST (EXC 2155), Hannover; ³⁹Universitätsklinikum Freiburg; ⁴⁰MVZ Rheumatologie und Autoimmunmedizin Hamburg GmbH, Hamburg; ⁴¹Institut für Immundefizienz (IFI), Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinischen Fakultät, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁴²DZIF - German Center for Infection Research, Satellite Center Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁴³CIBSS - Centre for Integrative Biological Signalling Studies, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁴⁴University Hospital of Cologne; ⁴⁵DZIF - German Center for Infection Research.

Hintergrund

Die deutsche Datenbank für primäre Immundefekte (PID-NET Register) ist Teil des europäischen ESID Registers und wurde 2009 gegründet. Sie wurde von der Bundesregierung (BMBF: 01GM0896, 01GM1111B, 01GM1517C) bis März 2018 gefördert und bis Ende 2018 von der Care-for-Rare Foundation, LFB und dem PROimmun e.V. Aktuell erhält sie Förderung von der European Society for Immunodeficiency (ESID), GAIN (German multi-organ Auto-Immunity Network – Förderkennzeichen 01GM1910A) sowie RESIST (Deutsche Exzellenzstrategie, Förderkennzeichen: EXC 2155). Das PID-NET Register ist das einzige Register in Deutschland, welches das ganze Spektrum der primären Immundefekte (PID) umfasst. Ziel des Registers ist es klinische und genetische Daten sowie Behandlungsdaten der PID Patienten zu sammeln, a) um Studien und Publikationen zu ermöglichen, welche b) den Ärzten neue Behandlungsmöglichkeiten zeigen und c) um eine valide Datengrundlage für das Gesundheitssystem und die Öffentlichkeitsarbeit anzubieten. Die Verteilung der registrierten Patienten in den 43 dokumentierenden Zentren ist auf der Karte unten dargestellt.

Methode

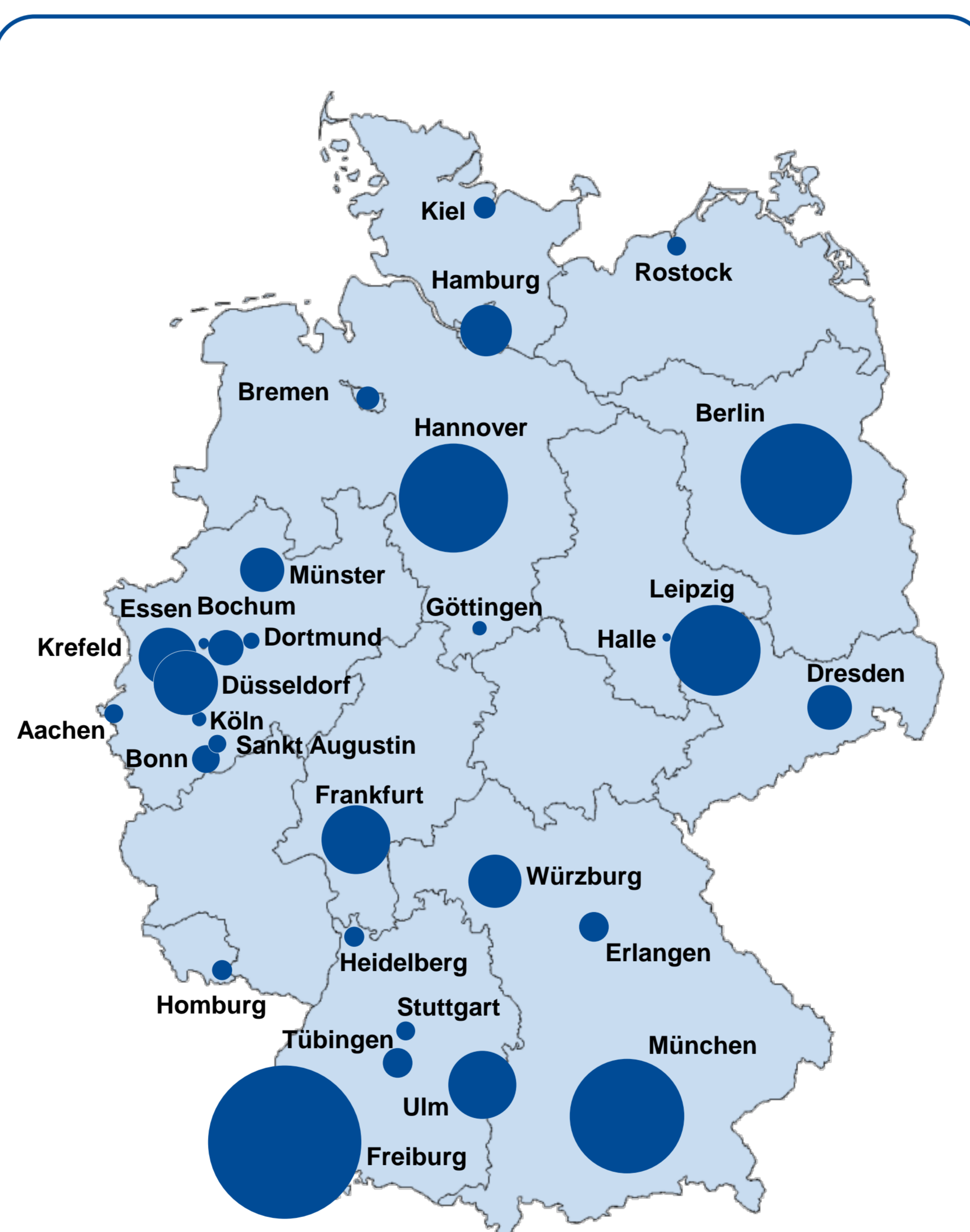
Das PID-NET Register ist eine Datenbank, in die über das Internet Daten eingegeben werden. Datenschutz hat dabei höchste Priorität.

Ergebnisse

- Am 7.8.2019 waren 3.173 Patienten registriert.
- 3.091 Patienten (97%) hatten einen kompletten Datensatz im ESID Level 1 (Basisdaten).
- Die häufigsten registrierten PIDs waren:
 - variables Immundefektsyndrom (CVID): 853 Patienten (27%),
 - nicht klassifizierter Antikörpermangel: 324 (10%),
 - Septische Granulomatose (CGD): 168 (5%),
 - schwerer kombinierter Immundefekt: (SCID): 138 (4%),
 - Agammaglobulinämie: 137 (4%),
 - isolierter IgG-Subklassendefekt: 117 (4%),
 - kombinierter Immundefekt (CID): 109 (3%),
 - DiGeorge-Syndrom (DGS): 90 (3%),
 - selektiver IgA Mangel: 85 (3%),
 - Noch keine genaue PID Diagnose: 23 (0,7%).
- 1.283 Patienten (40%) hatten eine genetisch gesicherte Diagnose. Die meisten hatten Mutationen im *BTK* (106 Patienten), *GP91-phox (CYBB)* (103), *Del22q11.2* (90), *ATM* (70), *WASP* (74), *STAT3* (41) und *IL2RG* (common γ -chain) (36).
- 485 Patienten (15%) hatten mindestens eine Stammzelltransplantation (HSCT).
- 9 Patienten hatten eine Gentherapie.
- 1.298 Patienten (41%) bekamen IgG-Substitution:



- Von 2.790 Patienten mit Daten über anfängliche Symptome, hatten
 - 2.182 (78%) Infektionen,
 - 798 (29%) Fehlfunktion des Immunsystems,
 - 271 (10%) syndromale Erscheinungsformen,
 - 29 (1%) Krebserkrankungen,
 - 318 Patienten (14%) andere Symptome, hauptsächlich Ataxie (für ATM Patienten), Fieber, Schwellungen, Gedeihstörungen ...
- Viele Patienten hatten mehr als ein Symptom.



Verteilung der im PID-NET Register angemeldeten Patienten in den Dokumentationszentren in Deutschland. Die Größe der Kreise entspricht der Anzahl der dokumentierten Patienten. Die Hintergrundkarte stammt von <https://d-maps.com>.

- 152 Patienten (5%) zeigten keine Symptome: Von diesen wurden 45 Patienten durch Familienscreening identifiziert, 25 Patienten pränatal, und 108 Patienten hatten nur Laborauffälligkeiten:
 - 58 Patienten (54%): Hypogammaglobulinämie,
 - 12 Patienten (11%): Lymphopenie,
 - 10 Patienten (9%): Neutropenie,
 - 10 Patienten (9%): Thrombozytopenie.
- 643 Patienten (20%) waren Familienfälle.
- 258 Patienten (8%) hatten blutsverwandte Eltern.
- 74 Patienten (2%) lebten außerhalb Deutschlands.

Outlook

- Die geschätzte Anzahl der PID Patienten in Deutschland liegt zwischen 5.000 und 9.000.
- Unsere ehrgeizigen Ziele sind:
 - alle Patienten mit SCID und anderen T-Zell-Lymphopenien, die durch Neugeborenen-screening identifiziert werden, zu registrieren (ab 08/2019).
 - alle PID-Zentren und Patienten in Deutschland in das Register aufzunehmen.
 - Weitere Studien und Publikationen auf der Grundlage der Daten des Registers.
- Die nachhaltige finanzielle Unterstützung ist eine ständige Herausforderung.

Résumé

- In Deutschland wurden 3.173 PID-Patienten mit 97% abgeschlossenen Datensätzen der Stufe 1 (7. August 2019) registriert.
- Signifikante Zunahme der dokumentierten Patienten einschließlich Langzeitdokumentation.
 - Publikation im *Frontiers in Immunology* im Juli 2019 (doi: 10.3389/fimmu.2019.01272).
 - Neue Zentren sollten kontaktiert werden, um dem PID-NET Register beizutreten.

