

Mangel an Mannose-bindendem Lektin (MBL) ein Immundefekt?

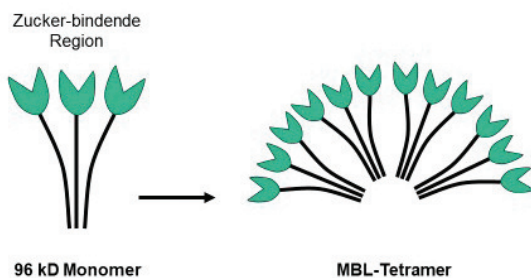
AUTOR:

PROF. DR. VOLKER WAHN

Was ist MBL?

MBL ist Teil des natürlichen Immunsystems und gehört dort zum Komplementsystem. Komplement ist an der Abwehr von Bakterien beteiligt, aber auch an der Elimination von Immunkomplexen sowie an Entzündungsreaktionen. Es kann über den sog. klassischen, alternativen und den Lektinweg aktiviert werden. MBL gehört zum Lektinweg, der bis auf die ersten Schritte ähnlich abläuft wie der klassische Weg. Schematisch kann man sich das so vorstellen:

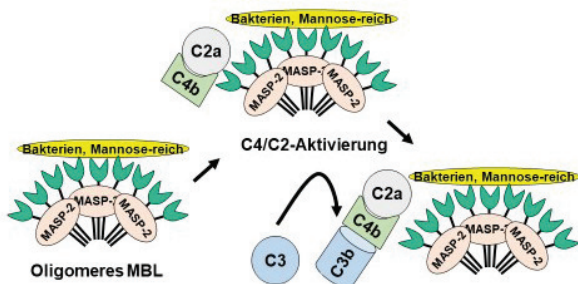
Mannose-bindendes Lektin



Nach Eisen und Minchinton: Clin Infect Dis 37, 1496 (2003)

Abb. 1: Grundstruktur des inaktiven monomeren und biologisch aktiven oligomeren (hier: Tetramer) Mannose-bindenden Lektins, MBL.

Aktivierung des Lektinwegs



Eisen und Minchinton: Clin Infect Dis 37, 1496 (2003); Fujita: Nat Rev Immunol 2, 346 (2002)
Kolev M et al. Nat Rev Immunol 14, 811 (2014)

Abb. 2: MBL bindet an bestimmte Zuckerstrukturen, besonders an solche mit hohem Mannosegehalt.

Nach Assoziation mit MASP-2 (MBL-assoziierte Serinprotease 2) erfolgt Bindung des oligomeren MBL (hier: Trimer) an bakterielle Kohlenhydratstrukturen. Danach kann aus C4 und C2 die sog. klassische C3-Konvertase erzeugt werden, mit Hilfe derer C3 aktiviert werden kann. Bei <https://youtu.be/aSjfyRskva8> kann man in einem Video die einzelnen Abläufe verfolgen.

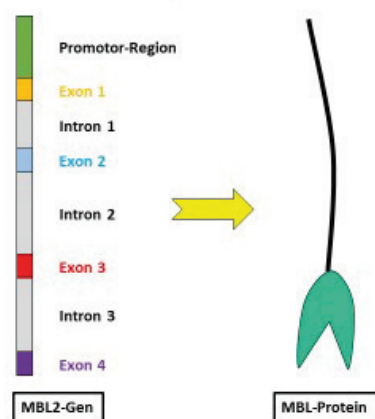
MBL wird fast ausschließlich in der Leber gebildet. Es ist zusammen mit anderen Elementen des Immunsystems an der Abwehr bestimmter Gram+ und Gram- Bakterien beteiligt, insbesondere solchen, die auf ihrer Oberfläche Zuckerstrukturen mit hohem D-Mannose-Anteil enthalten, aber auch andere Zucker wie N-Acetyl-D-Glucosamin oder L-Fucose. Darüber hinaus ist Bindung an bestimmte Phospholipide und Nukleinsäuren möglich. Neben der Bakterienabwehr wurde auch eine Beteiligung an der Abwehr bestimmter Viren wie Influenza A und Herpes simplex Typ 2 beschrieben.

Das MBL-Gen

Beim MBL-Mangel geht es u. a. um die Frage, ob ein Gen-„Defekt“ vorliegt. Daher sei die Genstruktur des MBL2-Gens kurz erläutert, damit entsprechende Laborbefunde verständlich werden. Das eigentliche MBL-Gen hat im Normalfall, also bei voller Funktion, zwei Allele des Wildtyps A. Fast immer stammt dabei ein Allel vom Vater, das andere von der Mutter. Neben dem Wildtyp gibt es die Allele B, C und D, die oft als 0 (Null) Allele bezeichnet werden, weil damit erniedrigte Plasmaspiegel verbunden sind.

Zu dem MBL2-Gen gehört auch ein sog. Promotor, der die regulierte Expression des MBL2-Gens ermöglicht. Man kann sich das als eine Art genetischen Schalter vorstellen, über den die Ablesung des MBL2-Gens gestartet wird. Damit wird verständlich, dass auch Varianten des Promotors, sog. Polymorphismen, den Plasmaspiegel von MBL beeinflussen können. Diese Polymorphismen werden als H/L und X/Y bezeichnet (Eisen 2010). Das Verhältnis von Gen zu Protein lässt sich wie folgt darstellen:

Das MBL2-Gen (vereinfacht)



Nach Heitzeneder S et al Clinical Immunology (2012) 143, 22–38

Leider ist das nur die halbe Wahrheit, weil auch Probanden mit einem genetischen Wildtyp A/A sehr niedrige MBL-Spiegel aufweisen können. Eisen (2010) hält daher die rein genetische Diagnose für nicht ausreichend und fordert, dass zumindest eine Spiegelmessung erfolgen sollte (Defekt bei $< 0,5 \mu\text{g/ml}$), besser noch ein Funktionstest durchgeführt werden sollte (Defekt bei $< 0.2 \text{ U}/\mu\text{l}$ C4 Deposition).

MBL-Messung, Normalwerte

Im Prinzip können also 3 Methoden zur Diagnosestellung eingesetzt werden:

1. Nicht nachweisbares MBL im Plasma z. B. mittels ELISA Test wie bei <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/immunologie/diagnostik-und-dienstleistungen/komplementdiagnostik/komplementdiagnostik/unterseiten/rmb1-protein>
2. Nachweis genetischer Varianten, die mit einem fehlenden oder funktionsunfähigen MBL einhergehen
3. Fehlende MBL-Funktion im Plasma

Abb. 3: Genstruktur des MBL2-Gens und Proteinstruktur von MBL. Die Promotor-Region dient der Regulation. Die Exons werden genutzt, um das MBL-Protein zu bilden. Die Introns dazwischen werden nicht genutzt und nach der sog. Transkription herausgeschnitten. Varianten beim Promotor, aber auch bei den Exons, können den MBL-Plasmaspiegel beeinflussen.

● **wir machen uns stark**
für Menschen mit seltenen Erkrankungen



... weil diese selbst besonders stark sein müssen. Denn häufig fühlen sie sich allein, unverstanden und vielleicht ausgegrenzt.

Wir von Sobi sind an Ihrer Seite und setzen uns für sie ein. Als eines der weltweit führenden biopharmazeutischen Unternehmen mit innovativen Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen ist es unser Anspruch, Betroffenen neue Dimensionen von Freiheit, Unabhängigkeit und Lebensqualität zu eröffnen.

www.sobi-deutschland.de



191-SOB-101-0520-V01

Meist wird zur Diagnosestellung der Plasmaspiegel gemessen.

Wir selbst sprechen von einem MBL-Mangel, wenn im Plasma die Werte < 50 ng/ml liegen, somit bei 1/10 der von Eisen vorgeschlagenen Definition. Unsere Definition wird aber nicht einheitlich verwendet, was zu Verwirrung beiträgt. Fast jede publizierte Studie zur Infektionsanfälligkeit verwendet ihre eigene Definition (Heitzeneder et al 2012)! Auch die sog. „Normalwerte“ sind schwierig zu interpretieren: So wurden bei gesunden Blutspendern Spiegel zwischen $0 - > 8000$ ng/ml gefunden.

Was also ist „normal“, was ist „pathologisch“?

Der Normalbereich wird von Laboratorien zum Teil mit 450-1500 ng/ml angegeben (<https://www.inflammatio.de/fachbeitraege/immundefekte/untersuchungsverfahren/mannose-bindendes-lektin-mbl.html>), andere Institute bezeichnen alle Werte > 50 ng/ml als normal (<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/immunologie/diagnostik-und-dienstleistungen/komplementdiagnostik/komplementdiagnostik/unterseiten/lektinweg-funktion>). So halten wir das auch. Der Begriff „Normalbereich“ ist also kritisch zu hinterfragen.

MBL-Spiegel können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, insbesondere das Alter, den hormonellen Status und Entzündungsreaktionen. Letzteres ist bei der Blutabnahme zu berücksichtigen, eine Messung ist nur im infektfreien Intervall sinnvoll, da bei akuten Entzündungen der Spiegel auf das 3-4-fache ansteigen kann (Eisen 2010). Auf genetischer Ebene können, wie oben beschrieben, sog. Null-Allele im MBL2-Gen nachgewiesen werden (das MBL1-Gen hat beim Menschen keine Bedeutung, da es nicht genutzt wird). Trägt ein Mensch 2 Null-Allele (von Vater und Mutter), ist er also homozygot, entspricht das einem Defekt. Mehrere Varianten entsprechen Null-Allelen (BB, CC, DD). Als „normal“ oder Wildtyp wird der Typ AA angesehen (<https://www.inflammatio.de/fachbeitraege/immundefekte/untersuchungsverfahren/mannose-bindendes-lektin-mbl.html>). In vielen Publikationen wird auch der heterozygote Zustand A0, eigentlich eine Trägerschaft, als Defekt definiert, was wir sonst bei PID als unzulässig ansehen. Ausnahmen gibt es bei PID mit obligat heterozygoter Vererbung, was beim MBL aber nicht der Fall ist. Neben den

Null-Allelen existieren eine Reihe von Polymorphismen, die mit gegenüber der Norm erniedrigten Plasmaspiegeln einhergehen können. Dies sind aus meiner Sicht keine Defekte. Von einem Defekt sollte man nur dann sprechen, wenn entweder der Plasmaspiegel reproduzierbar < 50 ng/ml liegt, oder aber auf genetischer Ebene zwei Null-Allele nachgewiesen sind. Die genaueste Aussage erlaubt nach Eisen (2010) der Funktionstest.

Die MBL-Genstruktur ist kompliziert und ausgesprochen polymorph, so wurden bis 2012 insgesamt 87 Polymorphismen beschrieben, die nichts zu tun haben mit einem „Defekt“, sondern mit genetisch determinierten unterschiedlichen Plasmaspiegeln (Heitzeneder et al 2012). Es gibt ja auch Leute mit blauen, braunen oder grünen Augen. Wer von denen hat einen „Defekt“?

Noch schwieriger wird die Einschätzung, wenn man den erwähnten Funktionstest hinzunimmt. Es gibt beim MBL Varianten, bei denen Plasmaspiegel normal sein können, die Funktion aber fehlt, weil z. B. aus dem monomeren MBL keine oligomere Form erzeugt werden kann. Solche Funktionstests sind in Deutschland nur in wenigen Labors verfügbar (z. B. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/immunologie/diagnostik-und-dienstleistungen/komplementdiagnostik/komplementdiagnostik/unterseiten/lektinweg-funktion>).

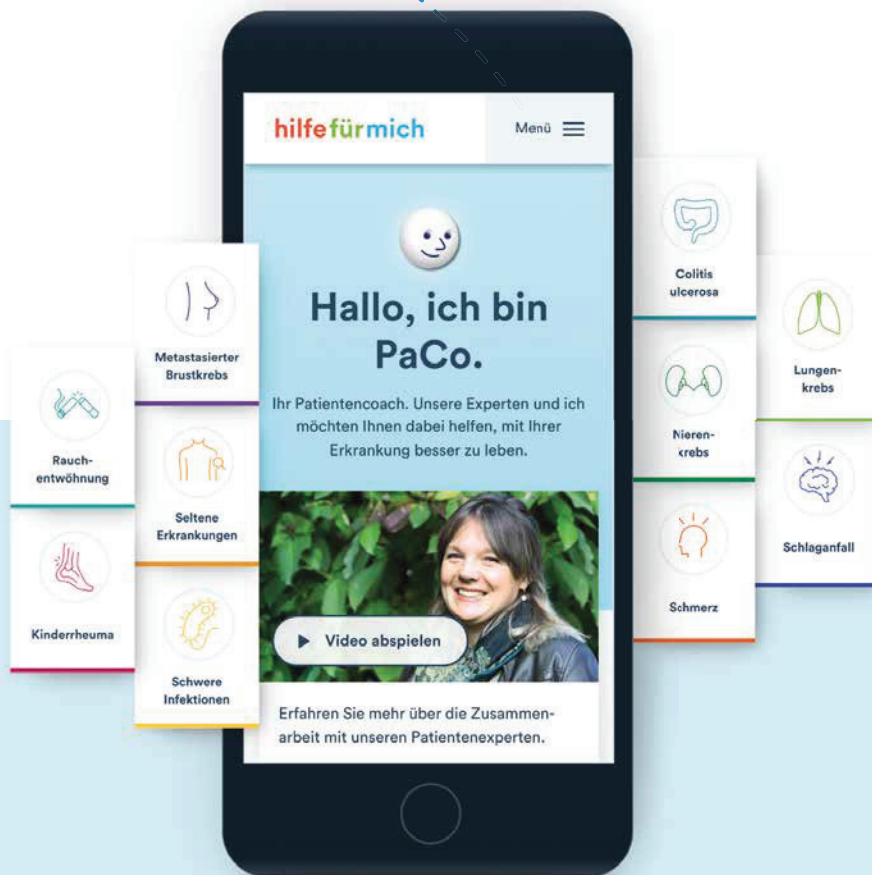
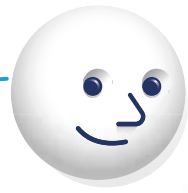
MBL-Mangel: Definition und Häufigkeit

Eine international einheitliche Definition des MBL-Mangels (MBL = Mannose-/Mannan-bindendes Lektin) existiert also nicht. Das macht die Interpretation der publizierten Daten ausgesprochen schwierig.

Heitzeneder et al (2012) fassen die publizierten Daten sehr schön und kritisch zusammen. Sie zeigen, dass zur Definition eines MBL-Mangels von unterschiedlichen Autoren MBL-Spiegel zwischen <20 und <1000 ng/ml als Grenzwerte verwendet wurden. Die Autoren erläutern auch, warum unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlich Ergebnissen führen, und dass Plasmaspiegel und biologische Funktion von MBL in keiner Weise korrelieren.

Ein MBL-Mangel wäre im Vergleich zu anderen Immundefekten häufig. Es gibt Schätzungen, dass zwischen 1-10% unserer Bevölkerung einen MBL-Mangel aufweist, auf

hilfe für mich
Krankheit. Orientierung. Unterstützung.



Der Online- Wegweiser

Gesundheit, Krankheitsbewältigung, Hilfsangebote:
Hier finden Patienten und Angehörige Antworten.

www.hilfefuermich.de





genetischer Ebene lassen sich Null-Allele bei nur 0,3% der Bevölkerung nachweisen (<https://www.inflammatio.de/fachbeitraege/immundefekte/untersuchungsverfahren/mannose-bindendes-lektin-mbl.html>).

Der heterozygote Status soll bei bis zu 30% der Bevölkerung nachweisbar sein. Hat also bei uns in der Gesamtbevölkerung jeder Dritte einen Immundefekt?

MBL-Mangel – ein Immundefekt?

Für angeborene Immundefekte (PID) wird international eine einheitliche Klassifikation verwendet. Während in älteren Klassifikationen bis 2009 der MBL-Mangel als PID anerkannt wurde, ist er in der aktuellen Klassifikation nicht mehr berücksichtigt. Das zeigt, dass die klinische Bedeutung des MBL-Mangels äußerst umstritten ist. Wer sich mit weiteren Details beschäftigen möchte, sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen (Eisen DP 2010; Heitzeneder S et al 2012; Scorza M et al 2015).

Welche klinischen Probleme bei MBL-Mangel sind bekannt? Ältere Studien

Kurz zusammengefasst wurde in älteren Studien ein MBL-Mangel gehäuft in Verbindung mit folgenden Infektionen beschrieben (Beispiele):

- * Neonatale Sepsis
- * Rezidivierende Atemwegsinfektionen
- * Infektionen durch Pneumokokken und Meningokokken
- * Sepsis und septischer Schock
- * Bakterielle Infektionen bei Leukämiepatienten unter Chemotherapie

Darüber hinaus wurde berichtet, dass es bei MBL-Mangel zu gehäuften Infektionen durch *Helicobacter pylori* mit einem erhöhten Risiko für ein Magenkarzinom kommen kann. Ähnliches wurde über das Leberkarzinom nach Hepatitis C berichtet. Auf der anderen Seite schützte der MBL-Mangel vor Brustkrebs und zeigte bei Lungenkrebs bessere Überlebensraten.

Ein MBL-Mangel wurde auch mit anderen klinischen Problemen wie etwa dem M. Crohn in Verbindung gebracht. Dies ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Auch die Frage, ob ein MBL-Mangel als aggravierender Faktor bei CVID oder Mukoviszidose anzusehen ist, soll hier nicht diskutiert werden. Das grundsätzliche Problem bei den meisten Studien ist,

dass die Definition des MBL-Mangels mit Spiegeln < 50 ng/ml nicht konsequent verwendet worden ist, sondern dass genetische Varianten (also keine Defekte!) miteinander verglichen wurden.

Klinische Bedeutung des MBL-Mangels in jüngeren Studien

Auch Studien aus den letzten Jahren versuchen, die klinische Bedeutung des MBL-Mangels zu erhellen. Um die Ergebnisse richtig einordnen zu können, wird bei jeder Studie die Methode und der verwendete Grenzwert für die Definition des MBL-Mangels mit erwähnt, sofern die Autoren das angeben:

- * Garcia Laorden MI et al (2008): In einer sehr großen Gruppe von 848 Patienten mit Pneumonie wurde gezeigt, dass ein Mangel an MBL oder MASP-2 ein Risikofaktor ist für eine schwer oder fatal verlaufende Pneumonie. Methoden: ELISA für Oligomere (Defekt bei < 50 ng/ml), Funktionstest für den Lektinweg (Defekt bei < 10%), bei 92 Patienten auch genetische Analysen (Defekt bei Genotypen XA/0 oder 0/0).
- * Hoeflich C et al (2009): Bei 228 Erwachsenen mit rezidivierenden Infektionen zeigte sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Häufung eines schweren MBL-Mangels (MBL < 50 ng/ml). Die Werte in beiden Gruppen waren aber stark überlappend. Methoden: ELISA, Defekt bei < 50 ng/ml.
- * Chalmers JD et al (2014): Bei 267 Patienten mit Pneumonie zeigte sich im Vergleich zu Kontrollpersonen keine Häufung eines MBL-Mangels. Methoden: ELISA, Defekt bei < 500 oder <200 ng/ml.
- * Justice JM et al (2015): Bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis findet sich bei 12/36 Patienten (33%) ein MBL-Mangel. Als Erreger konnten *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Methoden: ELISA, Defekt bei < 100 ng/ml.
- * Holdaway J et al (2016): Beim Vergleich der MBL-Spiegel bei gesunden erwachsenen Kontrollpersonen und solchen mit rezidivierenden Infektionen zeigten sich keine statistischen Unterschiede. Nur der schwere Mangel war statistisch signifikant mit pathologischer Infektneigung assoziiert. Methoden: ELISA, schwerer Defekt bei < 75 ng/ml.
- * Van de Vosse E et al (2017): Bei älteren Personen mit rezidivierenden Atemwegsinfektion finden sich gehäuft

ein Mangel an spezifischen Antikörpern oder MBL. Untersucht wurden allerdings nur 17 Patienten. Es fand sich keine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Genotyp, so dass die Autoren davon ausgehen, dass ein Funktionsverlust von MBL auch erworben werden kann. MBL-Null-Allele gehäuft bei Kontrollen, nicht bei Patienten! Methoden: ELISA, schwerer Defekt bei? (nicht definiert), Funktionstest für den Lektinweg (Defekt bei <10%), genetische Analysen (Defekt bei Null-Allelen)

- * Dicker AJ et al (2018): Bei Patienten mit COPD findet sich bei niedrigen MBL-Spiegeln ein Schutz vor sog. Exazerbationen sowie ein Schutz vor Besiedlung der Atemwege mit *Hämophilus influenzae* bei Vorhandensein eines breiten Mikrobioms. Methoden: Mithilfe genetischer Methoden wurden Patienten eingeteilt in defizient, intermediär und normal.
- * Jørgensen CM et al (2019): Defekte von MBL und verwandten biologisch verwandten Erkennungsstrukturen für Bakterien sind kein Risikofaktor für schwere Infektionen, es zeigen sich keine Unterschiede zwischen 332 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und 150 gesunden Kontrollpersonen. Methoden: Immunfluorometrie
- * Garcia Laorden MI et al (2020): MBL, MASP-2 und andere Komponenten des Lektinweges sind durch andere Abwehrmechanismen ersetzbar. Keine Normbereiche, da sich die Arbeit mehr auf MASP-2 als auf MBL konzentriert.

Kann MBL wie Immunglobuline substituiert werden?

Das erste MBL-Konzentrat wurde aus Blutplasma gereinigt (Valdimarsson H et al 2004). Die Verträglichkeit bei 20 Probanden war gut. Ein weiteres Präparat wurde 2014 beschrieben (Keizer MP et al 2014). Die Autoren diskutieren den bis dahin bekannten Stand der Präparateentwicklung und mögliche Einsatzgebiete beim Menschen. Vor 2 Jahren erschien dann eine Publikation zu einem rekombinanten Produkt (Keizer MP et al 2018). Letzteres scheint zumindest bei Labortests im Vergleich zum Plasmaprodukt einige funktionelle Vorteile zu bieten.

Dennoch: Obwohl nun sowohl Plasmaprodukte wie auch ein rekombinantes Produkt zur Verfügung stehen, ist aus meiner Sicht nicht absehbar, dass Patienten mit MBL-Mangel jemals damit substituiert werden.

Zu unklar sind zentrale Fragen wie

- * Wie ist der MBL-Mangel definiert?
- * Macht ein MBL-Mangel krank?
- * Wer könnte von einer MBL-Substitution profitieren?

Hinzu kommt, dass die Halbwertszeit von verabreichtem MBL beim Menschen relativ kurz ist, normale Spiegel nur mit einer Substitution 3x pro Woche erreicht worden sind.

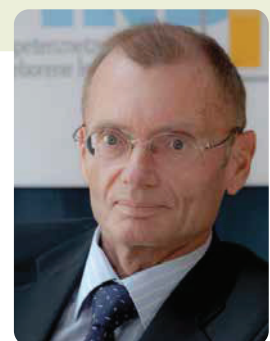
Was tun bei MBL-Mangel und ständigen Infektionen?

Fraglos gibt es einzelne Patienten mit selektivem MBL-Mangel (der Rest des Immunsystems arbeitet normal), die ständig bakterielle Infektionen der Atemwege entwickeln. Diesen muss man zunächst empfehlen, die sog. adaptive Immunität (durch B- und T-Zellen) durch Impfungen zu stärken, z. B. gegen *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken und Meningokokken. Darüber hinaus kann in Einzelfällen eine antibiotische Dauerprophylaxe, z. B. mit Penicillin oder Cotrimoxazol hilfreich sein.

Fazit

Es gibt sicher einzelne Patienten mit MBL-Mangel, die eine pathologische Infektanfälligkeit aufweisen. Dies lässt sich auf statistischer Basis aber nicht absichern, weil entsprechend viele klinisch Gesunde ebenfalls einen MBL-Mangel haben und gut damit leben. Dies dürfte der Grund dafür sein, dass aktuell der MBL-Mangel nicht mehr als PID betrachtet wird.

Die Datenlage könnte verbessert werden, wenn große Studien, vielleicht international, durchgeführt würden, die strenge Diagnosekriterien verwenden auf Basis genetischer, proteinchemischer und funktioneller Analysen.



Prof. Dr. Volker Wahn

Ehemaliger Leiter des ImmunDefektCentrums der Charité (IDCC) in Berlin Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Literatur

- Chalmers JD, Fleming GB, Rutherford J, Matsushita M, Kilpatrick DC, Hill AT. Serum ficolin-2 in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1635-41 Dicker AJ, Crichton ML, Cassidy AJ, Brady G, Hapca A, Tavendale R, Einarsson GG, Furrie E, Elborn JS, Schembri S, Marshall SE, Palmer CNA, Chalmers JD. Genetic mannose binding lectin deficiency is associated with airway microbiota diversity and reduced exacerbation frequency in COPD. *Thorax*. 2018 Jun;73(6):510-518 Eisen DP. Mannose-Binding Lectin Deficiency and Respiratory Tract Infection. *Clin Exp Immunol*. 2010 Oct;162(1):84-90
- García-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodríguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, García-Saavedra A, Rajas O, Blanquer J, Caballero-Hidalgo A, Marcos-Ramos JA, Hernández-López J, Rodríguez-Gallego C. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):368-74
- García-Laorden MI, Hernández-Brito E, Muñoz-Almagro C, Pavlovic-Nesic S, Rúa-Figueroa I, Briones ML, Rajas O, Borderías L, Payeras A, Lorente L, Freixinet J, Ferreres J, Obando I, González-Quevedo N, Rodríguez de Castro F, Solé-Violán J, Rodríguez-Gallego C. Should MASP-2 Deficiency Be Considered a Primary Immunodeficiency? Relevance of the Lectin Pathway. *Journal of Clinical Immunology* (2020) 40:203-210
- Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency — Good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol*. 2012 Apr;143(1):22-38
- Hoeflich C, Unterwalder N, Schuett S, Schmolke K, Boenisch O, Hammer M, Scheufele R, Michael D, Volk HD, Scheibenbogen C, von Baehr V, Meisel C. Clinical manifestation of mannose-binding lectin deficiency in adults independent of concomitant immunodeficiency. *Hum Immunol*. 2009 Oct;70(10):809-12
- Holdaway J, Deacock S, Williams P, Karim Y. Mannose-binding lectin deficiency and predisposition to recurrent infection in adults. *J Clin Pathol*. 2016 Aug;69(8):731-6
- Jørgensen CM, Jensen L, Christiansen M, Bjerre M, Jensen JMB, Thiel S. Pattern Recognition Molecules of the Lectin Pathway—Screening of Patients with Suspected Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2019 Oct;39(7):668-677
- Justice JM, Sleasman JW, Lanza DC. Recalcitrant rhinosinusitis, innate immunity, and mannose-binding lectin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Feb;124(2):102-6
- Keizer MP, Wouters D, Schlapbach LJ, Kuijpers TW. Restoration of MBL-deficiency: redefining the safety, efficacy and viability of MBL-substitution therapy. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):174-84
- Keizer MP, Kamp A, van Mierlo G, Kuijpers TW, Wouters D. Substitution of Mannan-Binding Lectin (MBL)-Deficient Serum With Recombinant MBL Results in the Formation of New MBL/MBL-Associated Serine Protease Complexes. *Front Immunol* 2018 Jun 27;9:1406
- Scorza M, Liguori R, Elce A, Salvatore F, Castaldo G. Biological role of mannose binding lectin: From newborns to centenarians. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7;451(Pt A):78-81
- Valdimarsson H, Vikingsdóttir T, Bang P, Saevarsdóttir S, Gudjonsson JE, Óskarsson O, Christiansen M, Blou L, Laursen I, Koch C. Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand J Immunol*. 2004 Jan;59(1):97-102
- van de Vosse E, van Ostaijen-Ten Dam MM, Vermaire R, Verhard EM, Waaijer JL, Bakker JA, Bernards ST, Eibel H, van Tol MJ, van Dissel JT, Haverkamp MH. Recurrent respiratory tract infections (RRTI) in the elderly: A late onset mild immunodeficiency? *Clin Immunol* 2017 Jul;180:111-119

Anzeige

Mehr als nur Fieber

Dieses Fieber liegt in der Familie

Wiederkehrendes Fieber mit Schmerzen kann ein Anzeichen für das seltene **familiäre Mittelmeerfieber** sein. Das ist zwar erblich, aber behandelbar. Machen Sie den **Symptom-Check** auf unserer Website und besprechen Sie das Ergebnis mit Ihrem Arzt.

Zum **Symptom-Check** auf: www.mehralsnurFieber.de