

# Orale Manifestationen primärer Immundefekte

## Primäre Immundefekte

AUTOR\*INNEN:

DR. MED. DENT., M.SC. DENICA KUZMANOVA

PROF. DR. RER. NAT. ARNE SCHÄFER

PROF. DR. MED. DENT. HENRIK DOMMISCH

Abt. für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie, Charité Berlin

**Primäre Immundefekte (PID) sind angeborene Störungen des Immunsystems, die zu den seltenen Erkrankungen zählen [Bousfiha et al. 2013]. Dennoch steigt deren Zahl kontinuierlich, da die Anwendung moderner Sequenzierungstechniken zur Identifizierung weiterer genetischer Variationen führt und das phänotypische Spektrum der PIDs erweitert.**

Dieses Spektrum geht über Infektionen hinaus und umfasst eine Vielzahl klinischer Manifestationen, die mit einer Dysregulation des Immunsystems einhergehen können. Hierzu zählen z. B. Allergien, Autoimmunität/Entzündungen, Lymphoproliferationen und Malignome [Jung et al. 2020]. Die Bezeichnung „primäre Immundefekte“ scheint vor diesem Hintergrund zu eng gefasst zu sein, sodass der Begriff „angeborene Immundefekte“ empfohlen wird [Picard et al. 2018; Jung et al. 2020]. In diesem Beitrag wird die Abkürzung „PID“ für eine bessere Lesbarkeit verwendet. Die Prävalenz der mittlerweile mehr als 400 verschiedenen Erkrankungen wird auf 1/1000 bis 1/5000 geschätzt [Bousfiha et al. 2020; Tangye et al. 2020]. Obwohl die Veranlagung zur Infektanfälligkeit bereits beim Neugeborenen besteht, können sich Symptome in allen Altersgruppen manifestieren [Farmand et al. 2018; El-Helou et al. 2019]. Allen Formen sind schwere, atypische, anhaltende und/oder wiederkehrende Infektionen gemeinsam, welche öfter mit Komplikationen oder dem Bedarf einer verlängerten Antibiotikatherapie verbunden sein können. Laut Statistiken der European Society for Immunodeficiencies (ESID) weist die Hälfte der Menschen mit PID B-Zell-Defekte

auf und leidet an einer Antikörpermangelerkrankung [ESID-Register]. In den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) werden Warnzeichenkataloge zur Bewertung der Infektionsanfälligkeit (ELVIS) und der Immundysregulation (Granulombildung, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ekzematöse Hautveränderungen, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündung (GARFIELD)) vorgestellt [Farmand et al. 2018]. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass ein PID auch trotz fehlender Infektionsanfälligkeit und vorheriger klinischer Symptome vorliegen kann [Farmand et al. 2018; El-Helou et al. 2019]. Störungen der Immunregulation sind hinsichtlich möglicher Immundefekte aufzuklären [Arkwright et al. 2011].

Der PID kann eines oder mehrere Teile des Immunsystems betreffen. Nach der International Union of Immunological Societies (IUIS)-Klassifikation von 2019 werden die PID-Erkrankungen in zehn Gruppen eingeteilt [Tangye et al. 2020] (Tab. 1). Um einen Immundefekt primär einzugrenzen, sollte diese Klassifikation durch eine molekulare Diagnosestellung ergänzt werden. Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung [Farmand et al. 2017]. Bei Diagnose eines PID ist ein/e in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrene/r Ärztin/Arzt bzw. immunologisches Zentrum in die Betreuung einzubeziehen, um z. B. spezielle Therapiemaßnahmen wie Stammzelltransplantation oder Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika einzuleiten, mit

## Gruppe IUIS-Klassifikation, Einteilung in Erkrankungsgruppen

I	Immundefekte, die zelluläre und humorale Immunität betreffen
II	Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Erscheinungen
III	Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
IV	Erkrankungen mit Immundysregulation
V	Angeborene Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
VI	Defekte der intrinsischen oder natürlichen Immunität
VII	Autoinflammatorische Erkrankungen
VIII	Komplementdefekte
IX	Erkrankungen des Knochenmarks
X	Phänokopien primärer Immundefekte

**Tabelle 1: International Union of Immunological Societies (IUIS)-Klassifikation der PID [Tangye et al. 2020]**

dem Ziel, die Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten zu senken [Farmand et al. 2017].

### Orale Manifestationen

PID-Patientinnen und Patienten sind anfällig für bakterielle, virale und fungale Infektionen, Zytokin-Dysregulationen, Entzündungsprozesse, Ulzerationen und Nekrosen, die zu einer Vielzahl systemischer, oraler und dentaler Manifestationen, einschließlich parodontaler Entzündungen wie Gingivitis und Parodontitis, führen können [Peacock et al. 2017, Szczawinska-Poplonyk et al. 2009]. Entwicklungsanomalien wie verzögerte Zahnbildung, Schmelzhypoplasie und Hypokalzifizierung werden ebenfalls beobachtet [Halai et al. 2019]. Je nach Gendefekt kann die Anfälligkeit von einer starken Prädisposition für eine Vielzahl von Mikroorganismen bis hin zu einer selektiven Anfälligkeit für eine einzige Art von Infektion reichen [Casanova & Abel 2007]. Herpetische Infektionen wurden häufig bei Menschen mit T-Zell-Mangel festgestellt, während bei B-Zell-Mangel bakterielle Infektionen aufgetreten waren. Parodontitis und orale Candidiasis waren bei einigen, Phagozytenmangelkrankungen zu finden [Atkinson et al. 2000]. Zu den bei Kindern am häufigsten auftretenden oralen Läsionen zählen unter anderem die rezidivierende aphthöse Stomatitis, rezidivierende Herpes labialis und oropharyngeale Candidiasis [Szczawinska-Poplonyk et al. 2009].

Orale Läsionen können begleitend auftreten oder sogar inaugural sein und somit eines der ersten Merkmale darstellen, die auf einen zugrunde liegenden Immundefekt hin-

weisen [Jung et al. 2020]. Bei schwerer kongenitaler Neutropenie, einer Form von Immundefekt mit einer permanent stark erniedrigten Absolutzahl neutrophiler Granulozyten (Morbus Kostman) im peripheren Blut, gehören orale Merkmale wie rezidivierende Ulzerationen und parodontale Entzündungen (Parodontitis) neben der Anamnese und früheren schweren Infektionen zu den Schlüsselfaktoren für die Diagnosestellung [Bejjani et al. 2017]. Die Betroffenen leiden häufig an einer früh einsetzenden schweren Parodontitis mit ausgeprägten Entzündungen und starkem Knochenabbau, welche sowohl im Milchgebiss als auch im bleibenden Gebiss auftritt und mit einem vorzeitigen Zahnverlust einhergehen kann [Silva et al. 2019]. Da neutrophile Granulozyten eine entscheidende Rolle im Rahmen der angeborenen Immunreaktion gegen parodontale Mikroorganismen spielen, geht man davon aus, dass Kinder mit Neutropenie und Neutrophilen-Dysfunktion-assoziierten PID besonders anfällig für Parodontalerkrankungen sind [Halai et al. 2019]. Eine professionell begleitete Biofilmkontrolle, verbunden mit Instruktionen zur häuslichen Mundhygiene und Überwachung des Zahnwechsels, ist hier wichtig und sollte während und nach Therapie, z. B. mit G-CSF, einem Wachstumsfaktor, der die Reifung neutrophiler Granulozyten anregt, fortgesetzt werden.

Die Diagnose einer zyklischen Neutropenie wird in der Regel auf der Grundlage eines Musters von wiederkehrendem Fieber und oralen Ulzerationen gestellt. Zyklische Neutropenien treten alle 2-3 Wochen auf und werden durch regelmäßige Kontrollen der Neutrophilenzahl über 2 Monate festgestellt [Jung et al. 2020]. Schmerzhaft



Ulzerationen, die während dieser neutropenischen Phasen jeden Teil der Mundschleimhaut betreffen können, sowie eine Zahnfleischentzündung sind häufig die erste Manifestation, was auch hier die entscheidende Rolle des zahnärztlichen Teams bei der Diagnose dieser Erkrankung unterstreicht [Halai et al. 2019; Chen et al. 2013]. Obwohl die G-CSF-Therapie mit einem Rückgang der oralen Ulzerationen einhergeht [Matarasso et al. 2009], muss diese mit einer professionellen Parodontalbehandlung und einer Verbesserung der Mundhygiene kombiniert werden, um parodontale Erkrankungen zu kontrollieren.

Das Papillon-Lefèvre-Syndrom (PLS) ist eine autosomal-rezessive erbliche Erkrankung, die mit einer gestörten Aktivität des Enzyms Cathepsin C einhergeht und durch psoriasiforme Hyperkeratosen (übermäßige Verhornung, palmo-plantare Hyperkeratose) der Handinnenflächen und Fußsohlen sowie durch schwere parodontale Destruktionen sowohl im Milch- als auch im bleibenden Gebiss charakterisiert ist. Es kommt zu rezidivierenden entzündlichen Prozessen, Zahnlockerung und frühzeitigem Zahnverlust. Daher ist eine rechtzeitige Diagnose und parodontale Therapie für die Prognose der Zähne von entscheidender Bedeutung [Nickles et al. 2013].

Zwei der häufigsten PID sind die MBL-Defizienz und der selektive IgA-Mangel. Das Mannose-bindende-Lektin (MBL) ist ein Akute-Phase-Protein. Mit hoher Affinität bindet er auf Erregern wie Protozoen, Pilzen, Bakterien und Viren (Opsonierung) und löst damit eine Antikörper-unabhängige Aktivierung des Komplementsystems aus (Lectin-pathway of complement activation), wodurch die Lyse des Erregers und die schnelle Elimination durch phagozytierende Zellen der Immunabwehr (Granulozyten, Monozyten/Makrophagen) vermittelt wird. Verringerte MBL-Spiegel im Serum gehen aufgrund des damit assoziierten funktionellen Komplementdefektes mit einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien, Pilzen, Hefen und Viren einher und wurden auch mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischem Lupus Erythematoses, der rheumatoiden Arthritis oder dem Sjögren Syndrom in Verbindung gebracht [Boldt et al. 2012, Kristjansdottir et al. 2008]. Typische klinische Krankheitsbilder sind die rezidivierende Candidiasis oder bakterielle

Infekte wie aggressive Pneumokokkeninfektionen oder chronisch rezidivierende Atemwegsinfekte.

Ein selektiver IgA-Mangel liegt bei einer erheblichen Verringerung oder einem Fehlen der IgA-Spiegel im Serum bei normalen IgM- und IgG-Werten vor. Auch in der oralen Schleimhaut oder dem Speichel können IgA-Antikörper sehr gering konzentriert sein oder ganz fehlen. IgA ist für die Abwehr von Infektionen auf Schleimhäuten und in Körperflüssigkeiten notwendig. Viele Patientinnen und Patienten sind klinisch asymptomatisch, einige entwickeln rezidivierende respiratorische oder gastrointestinale Infektionen und Autoimmunerkrankungen wie juveniler rheumatoider Arthritis, juveniler Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom und Colitis ulcerosa [Krudewig, Niehues K 2012].

Eine Vielzahl vom Menschen mit PID nehmen Medikamente ein, welche den Speichelfluss reduzieren. Von den Autoimmunerkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der Speichelproduktion führen, spielt das Sjögren-Syndrom die wichtigste Rolle [Manthorpe und Manthorpe, 2005]. Der Speichel stellt ein wichtiges mechanisches und chemisches Schutzsystem für die Erhaltung der oralen und der pharyngalen Gesundheit dar und trägt zur Beschleunigung der Wundheilung, zur Reduktion von Mikroorganismen an der Oberfläche von Mundschleimhäuten und Zähnen und zur Zahnremineralisation bei. Nach einer Nahrungsaufnahme helfen Puffersysteme des Speichels, den pH-Wert in der Mundflüssigkeit und in der Plaque zu neutralisieren. Bei Mundtrockenheit (Xerostomie) kann es zu Beeinträchtigungen des Geschmacksempfindens, der Kau- und Schluckfähigkeit, beim Sprechen sowie zur Verminderung der Esslust und vermehrtem Auftreten von Erosionen und Karies kommen. Die Zahnärztin/ der Zahnarzt sollte diese Problematik mit den PID-Patientinnen und -Patienten eingehend besprechen und nachhaltige Lösungen anbieten. Wenn der Austausch von Medikamenten nicht möglich/sinnvoll ist, können pharmakologische und/oder lokale Maßnahmen zur Stimulation des Speichelflusses und zur Befeuchtung der Mund- und Rachenschleimhaut, z.B. geeignete Medikamente und Lösungen, Speichelersatzstoffe, zuckerfreien Kaugummi, im Sinne einer symptomatischen Therapie empfohlen werden.

**CSL Behring**

# Think Human

Einfach ersetzen, was fehlt.

Über 100 Jahre  
Plasmaprotein-Forschung

CSL Behring ist ein weltweit führendes Unternehmen im Bereich Biotherapeutika, das sich seinem Versprechen Leben zu retten verpflichtet hat. Wir erfüllen die Bedürfnisse von Patienten, indem wir modernste Technologien nutzen, um innovative Therapeutika zu entwickeln und bereitzustellen.

Das Unternehmen bietet die branchenweit breiteste Produktpalette für die Behandlung folgender Erkrankungen:

- **Blutgerinnungsstörungen**
- **hereditäres Angioödem**
- **neurologische Erkrankungen**
- **primäre und sekundäre Immundefekte**
- **angeborene Atemwegserkrankungen**

Die Produkte von CSL Behring finden zudem Anwendung in der Herzchirurgie, bei Organtransplantationen, bei der Behandlung von Verbrennungen und bei der Prävention der hämolytischen Krankheit bei Neugeborenen.

[www.cslbehring.de](http://www.cslbehring.de)

Wenn Menschen mit PID hochdosierte Steroide einnehmen müssen, kann es sein, dass sie der Belastung einer intensiven zahnmedizinischen Behandlung nicht ausgesetzt werden können. Steroide erhöhen das Infektionsrisiko für klassische bakterielle und virale Infektionen und erweitern das Erregerspektrum um opportunistische Keime wie Candida, Aspergillus, Pneumocystis jiroveci und Mykobakterien sowie Infektionen und Reaktivierungen von Herpesviren wie Varizella Zoster und Zytomegalie [Speth et al. 2013]. Eine entsprechende Prophylaxe sollte insbesondere bei einer Langzeittherapie – patientenbezogen – getroffen werden, unterstützt durch individuelle immunologische Laborwerte.

Mediziner und Zahnärzte müssen sich des ständigen potentiellen Risikos einer Infektion und/oder des Auftretens von Autoimmunität bei PID-Patientinnen und Patienten bewusst sein [Peacock et al. 2017]. Aufgrund der beschriebenen Herausforderungen erfordert deren zahnmedizinische Behandlung besondere zahnmedizinische Behandlungsmethoden.

### Die zahnärztlichen Eingriffe können in einer der folgenden drei Gruppen eingeteilt werden:

**1) Nicht-invasive Verfahren.** Da diese Behandlungsarten keine Verletzungen der Mundhöhle verursachen, sind diese bei Menschen mit PID grundsätzlich empfohlen. Diese umfassen ein zahnärztliches Beratungsgespräch, eine zahnärztliche Untersuchung, Röntgendiagnostik, Abformungen, Fluoridierungsmaßnahmen und alle Verfahren, die weder ein mentales noch physisches Trauma verursachen. Immunschwache Patientinnen und Patienten benötigen vor diesen Eingriffen in der Regel keine speziellen prophylaktischen Maßnahmen.

**2) Minimal-invasive Verfahren.** Wenn erforderlich, können bei Menschen mit PID auch minimalinvasive Methoden angewendet werden. Diese umfassen sowohl die Zahnprophylaxe und Zahnreinigung, bei der harte und weiche Ablagerungen an den Zähnen entfernt werden, als auch kleine Füllungsrestaurationen, die mit oder ohne lokale Betäubung durchgeführt werden. Betroffene Patientinnen und Patienten können vor diesen Verfahren Medikamente benötigen.

**3) Invasive Verfahren.** Dazu gehören alle zahnärztlichen Eingriffe, bei denen eine lokale Betäubung und/oder Zahnpräparationen erforderlich sind, die Blutungen im Mundbereich verursachen können. Die meisten parodontalen und alle oralchirurgischen Eingriffe sollten als invasiv angesehen werden. Kronen-, Brücken- und Implantatversorgungen gelten als invasiv. Die Patientinnen und Patienten sollten vor, während und nach jedem invasiven zahnärztlichen Eingriff sorgfältig überwacht werden. Die/der behandelnde Ärztin/Arzt/Hausärztin/Hausarzt der Patientinnen und Patienten sollte während der Therapieplanung konsultiert werden, um Behandlungsrisiken bei der Zahnbehandlung zu minimieren.

### Empfehlungen

- \* Für Menschen mit PID ist eine gründliche Mundhygiene wichtig. Sie sollten täglich ihre Zähne putzen und eine fluoridhaltige Zahnpasta, Zahnseide, ggf. auch eine Fluorid- oder antibakteriell wirksame Mundspüllösung verwenden, sich gesund ernähren und den Verzehr von Süßigkeiten einschränken [Graetz et al. 2019, Auschill et al. 2019].
- \* Die Patientinnen und Patienten sollen dabei ihren Zahnarzt über sämtliche Medikamente, die sie einnehmen, informieren.
- \* Ebenso wichtig für den Erhalt der Mundgesundheit von PID-Patientinnen und Patienten sind bedarfsorientierte professionelle Zahnreinigungen, Fluoridapplikationen, Mundhygieneinstruktionen, -motivation und -remotivation sowie regelmäßige, häufigere Vorsorgeuntersuchungen bei der/dem Zahnärztin/Zahnarzt.
- \* Die Aufgabe der/des Zahnärztin/Zahnarztes ist, das Infektionsrisiko gering zu halten bzw. zu verringern und falls notwendig, die Patientinnen und -Patienten an eine/n Parodontologin/Parodontologen oder andere Fach(zahn)ärzte zu überweisen.
- \* Ein regelmäßiges und gründliches Screening der Mundhöhle ist ebenfalls unerlässlich. Persistierende Schleimhautläsionen sollten angesichts des potenziellen Risikos einer malignen Transformation histologisch untersucht werden.

- \* Bakterielle Infektionen des Mundes (z. B. Abszesse), Virusinfektionen und orale Pilzinfektionen bei PID-Patientinnen und -Patienten können je nach Bedarf mit Antibiotika, antiviralen oder antimykotischen Medikamenten behandelt werden.
- \* Die Behandlung von ulzerierenden Läsionen im Mundbereich ist hauptsächlich symptomatisch und muss eine Schmerzbehandlung beinhalten. Zusätzlich zu Analgetika können hyaluronsäurehaltige orale Filmbildner eingesetzt werden, um eine schützende Barriere über der ulzerierten Mundschleimhaut zu bilden.
- \* Bei der topischen Anwendung von Anästhetika bei PID-Patientinnen und Patienten ist Vorsicht geboten, da sie den Schluckreflex beeinträchtigen und die Gefahr der Nahrungsaspiration besteht, das Geschmackempfinden mit einem brennenden Gefühl verändern und mit möglichen kardiovaskulären Auswirkungen verbunden sein können [Jung et al. 2020].
- \* Bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzerkrankung, künstlichen Gelenken oder einer oralen bakteriellen Infektion, kann vor einem invasiven Eingriff (Typ 2 oder 3) prophylaktisch eine Antibiotikatherapie indiziert sein [Yockel-Schneider et al. 2019].

### Fazit

Immunschwache Patientinnen und Patienten mit PID sind aufgrund ihres hohen Infektionsrisikos anfällig für Mund-, Zahn- und Zahnbettterkrankungen. Die klinischen oralen Manifestationen sind vielfältig, werden häufig von schweren systemischen Manifestationen überlagert und bleiben unterdiagnostiziert. Diese können jedoch auch als Erstsymptom auftreten und zur Diagnose verhelfen.

Das hebt die wichtige Rolle hervor, die Zahnärzte in enger Zusammenarbeit mit dem multidisziplinären medizinischen Team bei der Behandlung und Diagnose dieser Erkrankungsgruppe spielt. Dabei sollen eine/ein Ärztin/Arzt, Zahnärztin/Zahnarzt und ggf. Parodontologin/Parodontologe konsultiert werden, die in der Lage sind, mit Mund-, Zahn- und Zahnfleischinfektionen sowie -komplikationen umzugehen und die Patientinnen und Patienten aktiv in die Vorsorge und Therapie eingebunden werden.

Eine adäquate Mundhygiene, regelmäßige intra-orale Untersuchungen sowie eine gute Kommunikation unter den Behandlerinnen und Behandlern sind entscheidend, um die Morbidität und Infektionsrisiken zu minimieren.

### Autor\*innen:

**Dr. med. dent. M.Sc. Denica Kuzmanova**

Abt. für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie  
CC3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Aßmannshäuser Straße 4-6  
14197 Berlin

**Prof. Dr. rer. nat. Arne Schäfer**

Abt. für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie  
CC3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Aßmannshäuser Straße 4-6  
14197 Berlin

**Prof. Dr. med. dent. Henrik Dommisch**

Abt. für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie  
CC3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Aßmannshäuser Straße 4-6  
14197 Berlin

## Literatur

- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhassen I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; 33(1):1-7.
- Jung S, Gies V, Korganow AS, Guffroy A. Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations. *Front Immunol.* 2020; 18:11:1065.
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* (2018) 38:96-128.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020; 40:66-81.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40:24-64.
- El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, Ritterbusch H, Speckmann C, Rusch S, Scheible R, Warnatz K, Atsckezkei F, Beider R, Ernst D, Gerschmann S, Jablonka A, Mielke G, Schmidt RE, Schürmann G, Sogkas G, Baumann UH, Klemann C, Viemann D, von Bernuth H, Krüger R, Hanitsch LG, Scheibenbogen CM, Wittke K, Albert MH, Eichinger A, Hauck F, Klein C, Rack-Hoch A, Sollinger FM, Avila A, Borte M, Borte S, Fasshauer M, Hauenherm A, Kellner N, Müller AH, Ülzen A, Bader P, Bakhtiar S, Lee JY, Heß U, Schubert R, Wölke S, Zielen S, Ghosh S, Laws HJ, Neubert J, Oommen PT, Hönig M, Schulz A, Steinmann S, Schwarz K, Dückers G, Lamers B, Langemeyer V, Niehues T, Shai S, Graf D, Müglichs C, Schmalzing MT, Schwaneck EC, Tony HP, Dirks J, Haase G, Liese JG, Morbach H, Foell D, Hellige A, Wittkowski H, Masjosthusmann K, Mohr M, Geberzahn L, Hedrich CM, Müller C, Rösen-Wolff A, Roesler J, Zimmermann A, Behrends U, Rieber N, Schauer U, Handgretinger R, Holzer U, Henes J, Kanz L, Boesecke C, Rockstroh JK, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Dilloo D, Hülsmann B, Schönberger S, Schreiber S, Zeuner R, Ankermann T, von Bismarck P, Huppertz HI, Kaiser-Labusch P, Greil J, Jakoby D, Kulozik AE, Metzler M, Naumann-Bartsch N, Sobik B, Graf N, Heine S, Kobbe R, Lehmeberg K, Müller I, Herrmann F, Horneff G, Klein A, Peitz J, Schmidt N, Bielack S, Groß-Wieltsch U, Classen CF, Klases J, Deutz P, Kamitz D, Lassay L, Tenbrock K, Wagner N, Bernbeck B, Brummel B, Lara-Villacanas E, Münstermann E, Schneider DT, Tietsch N, Westkemper M, Weiß M, Kramm C, Kühnle I, Kullmann S, Girschick H, Specker C, Vinnemeier-Laubenthal E, Haenicke H, Schulz C, Schweigerer L, Müller TG, Stiefel M, Belohradsky BH, Soetedjo V, Kindle G, Grimbacher B. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017). *Front Immunol.* 2019 Jul 19;10:1272.
- European Society for Immunodeficiencies (ESID-Register), <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Database-Statistics>, letzter Zugriff am 21.10.2022.
- Farmand S, Baumann U, von Bernuth H et al. S2k- Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes“ 2017, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/112-001\\_S2k\\_Primaere\\_Immundefekte\\_PID\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11.pdf), letzter Zugriff am 21.10.2022.
- Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1238:7-14.
- Boldt AB, Goeldner I, de Messias-Reason JJ. Relevance of the lectin pathway of complement in rheumatic diseases. *Adv Clin Chem.* 2012;56:105-53.
- Kristjansdottir H, Saevarsdottir S, Gröndal G, Alarcón-Riquelme ME, Erlendsson K, Valdimarsson H, Steinsson K. Association of three systemic lupus erythematosus susceptibility factors, PD-1.3A, C4AQ0, and low levels of mannan-binding lectin, with autoimmune manifestations in Icelandic multicase systemic lupus erythematosus families. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3865-72.
- Krudewig J, Niehues K. S3-Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. 2012, [https://dgp.de/go/wp-content/uploads/2012/09/027-052\\_S3\\_Therapie\\_primaerer\\_Antikoerpermangelkrankungen\\_092012\\_092015.pdf](https://dgp.de/go/wp-content/uploads/2012/09/027-052_S3_Therapie_primaerer_Antikoerpermangelkrankungen_092012_092015.pdf), Zugriff am 21.10.2022.
- Peacock et al. (2017) Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2017 Oct; 23(7): 866-888.
- Halai H, Somani C, Donos N, Nibali L. Periodontal status of children with primary immunodeficiencies: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2019. doi: 10.1007/s00784-019-03055-z.
- Szczawinska-Poplonyk A, Gerreth K, Breborowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Sep;108(3):e9-20.
- Casanova J-L, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007; 317:617-9.
- Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. *J Am Dent Assoc.* 2000 Mar;131(3):345-56.
- Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J. How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: a pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64:e26722.
- Silva LM, Brechley L, Moutsopoulos NM. Primary immunodeficiencies reveal the essential role of tissue neutrophils in periodontitis. *Immunol Rev.* 2019; 287:226-35.
- Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent.* 2013; 37:307-8.
- Matarasso S, Daniele V, Iorio Siciliano V, Mignogna MD, Andreuccetti G, Cafiero C. The effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on oral and periodontal manifestations in a patient with cyclic neutropenia: a case report. *Int J Dent.* 2009; 2009:654239.
- Nickles K, Schacher B, Ratka-Krüger P, Krebs M, Eickholz P. Long-term results after treatment of periodontitis in patients with Papillon-Lefèvre syndrome: success and failure. *J Clin Periodontol.* 2013; 40:789-98.
- Manthorpe R., Manthorpe T. Das primäre Sjögren-Syndrom - Epidemiologie und Prognose. *Akt Rheumatol* 2005; 30(1): 27-31.
- Speth F, Wellinghausen N, Haas J.-P. Medikamentöse Prophylaxe während intensiver Immunsuppression bei Kindern und Jugendlichen. *Z Rheumatol.* 2013;72:896-909.
- Graetz C, El-Sayed K, Sälzer S, Dörfer C. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie: Häusliches mechanisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis. *ZM.* 2019;3.
- Auschill T, Sälzer S, Arweiler NB. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie: Häusliches chemisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis. *ZM.* 2019;3.
- Yockel-Schneider Y, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhaut U, Pretzl B. S3-Leitlinie zur Parodontittistherapie. Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontittistherapie. *ZM* 2019;3.