

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie  
und Kinderkardiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ertan Mayatepek

**Erstellung einer  
evidenz- und konsensusbasierten  
interdisziplinären  
S3-Leitlinie zur Therapie  
primärer Antikörpermangelkrankungen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johanna Maria Krudewig

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Prof. Dr. med. Tim Niehues

Korreferent: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

gewidmet meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Hönig M, Kern W, Kösters K, Kugel K, Lehrnbecher T, Liese J, Marks R, Müller GA, Müller R, Nadal D, Peter HH, Pfeiffer-Kascha D, Schneider M, Sitter H, Späth P, Wahn V, Welte T, Niehues T

Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen

*Klinische Pädiatrie*, 2012, Volume 224(6), S. 404-415

## Zusammenfassung

Primäre Antikörpermangelkrankungen sind seltene Erkrankungen, deren wahre Inzidenz und Prävalenz unbekannt sind. Die Seltenheit der Erkrankungsgruppe und die variablen klinischen Erscheinungsformen begründen in vielen Fällen eine verzögerte Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Dies kann durch die Folgen rezidivierender Infektionen zu schwerer Morbidität und vorzeitiger Mortalität führen.

Durch die Erstellung einer evidenz- und konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinie zur Therapie dieser Erkrankungsgruppe soll die Versorgung verbessert und die Versorgungsqualität betroffener Patienten gesichert werden. Sie richtet sich an alle Beteiligten der Versorgung betroffener Kinder und Erwachsener. Adressaten sind sowohl Ärzte der verschiedenen Fachgebiete als auch Betroffene bzw. deren Eltern und andere Beteiligte (Pflegedienst, psychosoziale Betreuung).

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche wurde die studienbasierte Evidenz ermittelt und eine Konsensuskonferenz im November 2011 durchgeführt. Hier wurden durch eine interdisziplinäre Expertengruppe, bestehend aus Vertretern der teilnehmenden Fachgesellschaften, mittels formaler Konsentierung 14 Kernaussagen verabschiedet.

Die Empfehlungen der Leitlinie betreffen Indikation, Durchführung, und Steuerung der Substitutionstherapie mit humanen polyvalenten Immunglobulinpräparaten sowie die zur Verfügung stehenden Applikationsweisen (intravenös oder subkutan). Weiterhin werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt. Supportive Therapieelemente wie antiinfektiöse Therapie, Impfungen, Physiotherapie und psychosoziale Betreuung sind ebenfalls Bestandteile der Leitlinie.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>API</b>	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V.
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V.
<b>ÄZQ</b>	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
<b>BÄK</b>	Bundesärztekammer
<b>DELBI</b>	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
<b>DGKJ</b>	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
<b>e.V.</b>	eingetragener Verein
<b>ESID</b>	<i>European Society for Immunodeficiencies</i>
<b>etc.</b>	<i>et cetera</i>
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>HAV</b>	Hepatitis-A-Virus
<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus
<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>IVIg</b>	intravenöse Immunglobuline
<b>IUIS</b>	<i>International Union of Immunological Societies</i>
<b>mg/dl</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>mg/ml</b>	Milligramm pro Milliliter
<b>SCIg</b>	subkutane Immunglobuline
<b>u.U.</b>	unter Umständen
<b>V.a.</b>	Verdacht auf
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Leitlinien	1
1.2	Immundefekte	4
1.3	Primäre Antikörpermangelkrankungen	4
1.3.1	Diagnostik	5
1.3.2	Therapie	7
1.3.3	Präparate und Herstellungsverfahren	8
1.4	Erstellung der Leitlinie	10
1.4.1	Methodik	10
1.4.2	Ergebnisse	13
2	Ziele der Arbeit	14
3	Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen,  Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Hönig M, Kern W, Kösters K, Kugel K, Lehrnbecher T, Liese J, Marks R, Müller GA, Müller R, Nadal D, Peter HH, Pfeiffer-Kascha D, Schneider M, Sitter H, Späth P, Wahn V, Welte T, Niehues T  Klinische Pädiatrie. Volume 224(6), S. 404-15, 2012	16
4	Diskussion	17

5	Schlussfolgerungen	27
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	28

# 1 Einleitung

## 1.1 Leitlinien

Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung in einer bestimmten Fragestellung bezüglich einer angemessene Versorgung in spezifischen Krankheitssituationen zu unterstützen (I. B. Kopp, 2010). Leitlinien haben als ein Element der *evidence-based medicine* die Verknüpfung der bestverfügbaren Evidenz durch klinische Studien mit der individuellen klinischen Expertise des Anwenders zum Ziel, um diese auf eine individuelle Situation anzuwenden. Sie sollen den Transfer der „bestverfügbaren Evidenz in den Alltag der Versorgung“ (I. B. Kopp, 2010) gewährleisten, da in vielen Fällen einer ärztlichen Entscheidung die Evaluation der studienbasierten Evidenz durch den einzelnen Entscheidungsträger aus kapazitativen Gründen im Arbeitsalltag nicht möglich ist.

Leitlinien geben Empfehlungen in Form von Kernaussagen auf der Grundlage von Praxiserfahrung und empirischer Nachweise des aktuellen Wissensstandes. Die Erstellung von Leitlinien erfolgt nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin (*evidence-based medicine*). Nach der Evaluation der wissenschaftlichen Evidenz zu einer speziellen Fragestellung oder Behandlungsform durch systematische Literaturrecherche findet eine formale Konsensusfindung durch einen Expertenrat statt. Je nach Fragestellung und verfügbarer Studienlage ergeben sich verschiedene Evidenzgrade, die zusammen mit Empfehlungsgraden durch den Expertenrat festgesetzt werden. Im Gegensatz zu systematischen

Übersichtsarbeiten ist das primäre Ziel einer Leitlinie, konkrete Entscheidungshilfen als Handlungsempfehlungen in Form von Kernaussagen zu geben.

In Deutschland wird die Erstellung medizinischer Leitlinien durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften als eingetragener Verein (AWMF e.V.) koordiniert. Durch sie erfolgt auch die Überprüfung der Qualitätskriterien sowie der Entwicklungsstufe. Die Entwicklungsstufe einer Leitlinie richtet sich nach dem zugrundeliegenden methodischen Prozess. Es existieren drei Entwicklungsstufen, wobei die zweite Stufe (S2) noch einmal je nach zugrundeliegender Methodik in evidenzbasiert oder konsensusbasiert unterteilt wird (S2e und S2k) und die dritte Stufe (S3) die höchste Entwicklungsstufe darstellt. Eine S3-Leitlinie sollte alle Elemente einer systematischen Entwicklung (Logik-, Entscheidungs- und „Outcome“-Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung) enthalten (Sitter, Goeckenjan, & Magnussen, 2001).

Die wesentlichen Anforderungen an eine Leitlinie sind die Repräsentativität der Gruppe, die Evidenzbasierung und der strukturierte Konsens mittels nominalen Gruppenprozesses, strukturierter Konsensfindung oder Delphi-Verfahren (I. Kopp, 2008).

Seit 2005 sind die Anforderungen an eine Leitlinienerstellung durch das „Deutsche Leitlinienbewertungsinstrument DELBI“ reglementiert. Das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument DELBI entstammt einer Kooperation von AWMF, ÄZQ und Partnern aus Versorgungspraxis,

Wissenschaft und Gesundheitsverwaltung. Es wird durch eine interdisziplinäre Expertengruppe beim ÄZQ fortgeschrieben und soll die Bewertung der methodischen Qualität medizinischer Leitlinien ermöglichen (I. Kopp, 2008). Dieses Regelwerk enthält acht Domänen (siehe Tabelle 1), die systematisch die verschiedenen Kriterien der Leitlinienerstellung betreffen und anhand derer die Qualität einer Leitlinie bewertet wird.

**Tabelle 1: DELBI-Kriterien zur Bewertung der methodischen Qualität von Leitlinien (I. Kopp, 2008)**

1 - Geltungsbereich und Zweck
2 - Beteiligung von Interessengruppen
3 - Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung
4 - Klarheit und Gestaltung
5 - Anwendbarkeit
6 - Redaktionelle Unabhängigkeit
7 - Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem
8 - Methodologische Exaktheit bei der Verwendung existierender Leitlinien

Das primäre Ziel von Leitlinien besteht in der Verbesserung der Versorgung bzw. der Versorgungsqualität, da durch eine optimale Wissensvermittlung Entscheidungshilfen in spezifischen Situationen gegeben werden. Medizinische Leitlinien richten sich in erster Linie an behandelnde Ärzte, sind aber auch für Patienten, Pflegepersonal, Angehörige, Psychologen etc. zugänglich (auf der Internetseite der AWMF) abrufbar.

Die individuelle Entscheidungsfindung in einer speziellen Situation soll durch eine Leitlinie unterstützt, muss aber der gegebenen Situation angepasst werden. Leitlinien sind nicht handlungsbindend und ersetzen nicht die Erfahrung eines Spezialisten bzw. die Interaktion und Kommunikation mit einem spezialisierten Zentrum bei bestimmten Fragestellungen.

Leitlinien sollen durch die Vermeidung überflüssiger Therapien den angemessenen Nutzen von begrenzten Ressourcen gewährleisten und zu einer Ökonomisierung des Gesundheitssystems beitragen (I. Kopp, 2008).

## **1.2 Immundefekte**

Immundefekte sind seltene Erkrankungen aufgrund eines angeborenen/primären oder erworbenen/sekundären Defektes, der unterschiedliche Ebenen des menschlichen Immunsystems betreffen kann. Grundsätzlich können bei primären Immundefekten Elemente des angeborenen und/oder erworbenen Immunsystems funktionseingeschränkt sein oder fehlen. Weiterhin können durch die u.U. mangelhafte Immunmodulation autoinflammatorische Prozesse begünstigt werden. Patienten mit primären Immundefekten sind in einem hohen Maß von den direkten Auswirkungen schwerer Infektionen bedroht. Außerdem bedingen die Folgeschäden chronisch rezidivierender Infektionen eine hohe Morbidität.

Primäre Immundefekte werden nach der *International Union of Immunological Societies* (IUIS) klassifiziert (siehe Tabelle 2 der Publikation) (Al-Herz et al., 2011).

## **1.3 Primäre Antikörpermangelerkrankungen**

Die Leitlinie bezieht sich auf die Gruppe „Immundefekte, bei denen ein Antikörpermangel im Vordergrund steht“ der IUIS-Klassifikation (Al-Herz et al., 2011) - im Folgenden als primäre Antikörpermangelerkrankung

bezeichnet - und deren Behandlung. Diese Form der Erkrankung ist innerhalb der primären Immundefekte die häufigste.

Primäre Antikörpermangelkrankungen werden wiederum in sechs Untergruppen eingeteilt (Al-Herz et al., 2011). Allen primären Antikörpermangelkrankungen ist, unabhängig von der Pathogenese, gemeinsam, dass ein Defekt bei der Antikörperproduktion oder beim Klassenswitch zu einer mangelhaften oder fehlenden humoralen Abwehr führt. Dies führt zu dem klinischen Bild der pathologischen Infektanfälligkeit mit meist bakteriellen Infektionen. Inadäquat schwere Verläufe, ungewöhnliche Erreger und die rezidivierende Infektionen der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes sind die häufigsten Manifestationen. Autoinflammatorische Symptome können ebenfalls im Vordergrund stehen. Insgesamt ist das klinische Bild äußerst variabel und zusätzlich zur Seltenheit der Erkrankungen verantwortlich für eine verzögerte Diagnosestellung.

### **1.3.1 Diagnostik**

Einer Therapieeinleitung muss eine sichere Diagnosestellung vorausgehen. In der 2011 erschienenen Leitlinie zur „Diagnostik primärer Immundefekte“ (Farmand et al., 2011) werden Warnzeichen und Leitsymptome einer pathologischen Infektanfälligkeit zur Identifizierung eines primären Immundefektes dargestellt (siehe Tabellen 2 und 3) und Empfehlungen zur immunologischen Basisdiagnostik gegeben. So wird bei dem Verdacht auf einen primären Immundefekt zunächst eine Basisdiagnostik mit Bestimmung der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) und eines Blutbildes mit Differentialblutbild empfohlen. Eine

erweiterte Diagnostik mit der Untersuchung von IgG-Subklassen, Lymphozytentypisierung, Bestimmung von Elementen des Komplementsystems und Impfantikörpern sollte in Zusammenhang mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik oder Praxis erfolgen. Weiterhin wird eine Übersicht über immunologische Notfälle gegeben, die einen sofortigen Kontakt zu einer in Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfordern.

**Tabelle 2: Hinweise für pathologische Infektanfälligkeit (Farmand et al., 2011)**

Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren:	
<b>Warnzeichen für primäre Immundefekte</b>	
<b>Kinder</b>	<b>Erwachsene</b>
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ <b>ELVIS</b> “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe
2.	Immundysregulation: „ <b>GARFIELD</b> “ Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
3.	Gedeihstörung
	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie

**Tabelle 3: Immunologische Notfälle (Farmand et al., 2011)**

Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:
- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter (V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

### 1.3.2 Therapie

Zur Vermeidung schwerer Infektionen und möglicher Folgeschäden besteht die Therapie bestimmter Antikörpermangelkrankungen in der lebenslangen Substitution von Immunglobulinpräparaten. Nicht alle Erkrankungen dieser Gruppe stellen eine Indikation zur Substitutionstherapie dar.

Neben der Immunglobulinsubstitutionstherapie existieren supportive Therapieelemente wie antiinfektiöse Therapie, Impfungen, Physiotherapie und psychosoziale Betreuung.

Bereits seit den 1950er Jahren werden Patienten mit Immunglobulinpräparaten im Rahmen einer Substitutionstherapie behandelt. Zunächst setzte sich die intramuskuläre Gabe durch und das Präparat wurde einmal monatlich verabreicht. Hierunter konnte bereits eine deutliche Verminderung der Infektionsrate bei den betroffenen Patienten beobachtet werden, sodass dieses Therapieregime zunächst die Standardapplikationsweise darstellte.

Im Verlauf setzte sich die intravenöse Applikation durch, bei der das Immunglobulinpräparat vierwöchentlich appliziert wird und bei der deutlich höhere Immunglobulinspiegel und Therapieerfolge erreicht wurden (Cunningham-Rundles et al., 1984) (Eibl, Cairns, & Rosen, 1984; Garbett, Currie, & Cole, 1989; Nolte, Pirofsky, Gerritz, & Golding, 1979). Seit den 1980er Jahren ist daneben die subkutane Applikationsweise verfügbar, bei der das Immunglobulinpräparat einmal wöchentlich appliziert wird und die in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der

intravenösen Applikationsweise als gleichwertig anzusehen ist. Hierzu existieren zahlreiche Studien, die eine intravenöse und subkutane Applikationsweise vergleichen. Die Ergebnisse dieser Studien sind in der Langfassung der Leitlinie ausführlich dargestellt.

Die Substitution mit polyvalenten humanen Immunglobulinpräparaten muss gemäß der gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Übertragung menschlicher Blutprodukte erfolgen, die durch die Bundesärztekammer festgesetzt sind.

### **1.3.3 Präparate und Herstellungsverfahren**

In Deutschland folgt die Gabe von Immunglobulinen gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Die hier geforderten Qualitätskriterien enthalten die Herstellung aus einem Pool von mindestens 1000 gesunden Spendern. Das Produkt muss bei der Aufreinigung Schritte zur Virusinaktivierung und Viruselimination durchlaufen und eine bestimmte Konzentration gewisser antiviraler und antibakterieller Antikörper enthalten. Trotzdem besteht grundsätzlich ein Risiko der Übertragung infektiöser Pathogene mit der Gabe von Immunglobulinen. Es erfolgt eine regelmäßige Testung des Spenderpools, um diese Risiken zu minimieren. Es besteht eine Chargendokumentationspflicht gemäß §14 des Transfusionsgesetzes analog zu anderen menschlichen Blutprodukten.

Immunglobulinpräparate werden in lyophilisierter Form oder als stabilisierte Lösung angeboten.

Sie enthalten verschiedene Stabilisatoren (Albumin, Aminosäuren wie Glycin oder Prolin, Zucker wie Glucose, Maltose, Saccharose oder Sorbitol, und/oder Nicotinamid). Mit Ausnahme von Pentaglobin® enthalten die verfügbaren Produkte mehr als 90 % IgG (90 bis 98 mg/ml), daneben geringe Anteile an IgA (0,003 bis 66 mg/ml) und unterschiedliche Anteile an IgM, kein IgE und IgD.

Für die Herstellung eines Immunglobulinpräparates wird Plasma von einer großen Anzahl von Spendern verwendet (mindestens 1000, meist mehr als 10.000). Hierdurch ist ein gewisses Risiko der Kontamination mit infektiösen Pathogenen verbunden.

Die Auswahl der Spender erfolgt nach den Maßgaben des Transfusionsgesetzes anhand der klinischen Untersuchung und eines Fragebogens, um die Risiken einer übertragbaren Erkrankung anhand des individuellen Risikoprofils zu minimieren. Auch die Herstellungs- und Anwendungsverfahren sind in Deutschland gesetzlich geregelt.

Spenderplasma wird zunächst bis  $-20^{\circ}$  gefroren und in „Quarantäne“ gehalten bis der Spender ein weiteres Mal spendet und die entsprechenden Suchtests für infektiöse Pathogene erneut negative Resultate ergeben, bevor eine Freigabe erfolgt. Die Plasmafraktionierung und Aufteilung in ihre Komponenten erfolgt entweder mit Hilfe der Fraktionierung nach Cohn oder durch Ionenaustausch-Chromatographie. Hierdurch kann bereits die Transmissionsrate von Viren (z.B. HIV) reduziert werden (Ballou, 2002). Beim Herstellungsverfahren erfolgen mehrere zusätzliche Schritte, um die Virus-Inaktivierung (HIV, HBV, HCV, HAV, Parvovirus-B19, West-Nile-Virus) und damit optimale Sicherheit

gegen die Übertragung von Viren zu gewährleisten (Solvent-detergent-Verfahren, Nanofiltration, verschiedene Präzipitationsschritte). Bei den aktuell durchgeführten Maßnahmen zur Virusinaktivierung erfolgt keine Neutralisation von Prionen. Bisher ist keine Übertragung dokumentiert und experimentelle Studien deuten an, dass die Separierungsprozesse/Virusfiltrationstechnik deren Beseitigung sichern (Ballou, 2002) (Trejo et al., 2003).

## **1.4 Erstellung der Leitlinie**

### **1.4.1 Methodik**

Anhand der in der Publikation dargestellten Methodik erfolgte zunächst eine systematische Literaturrecherche. Die hier ausgewählten Studien wurden ausgewertet und in Tabellen zusammengefasst.

Es folgte die Planung der Konsensuskonferenz und die Einladung der ausgewählten Vertreter der einzelnen Fachgesellschaften, die in der Publikation (siehe Tabelle 1 der Publikation) aufgeführt sind. Während der Konsensuskonferenz im November 2011, die von einem Vertreter der AWMF moderiert wurde, erfolgte anhand des vorläufigen Manuskriptes, mit tabellarischen Übersichten zur bestehenden Studienlage, die Abstimmung der Kernaussagen durch einen nominalen Gruppenprozess.

Je nach Studienlage und Empfehlungsstärke wurden die Evidenz- und Empfehlungsgrade erarbeitet. Nach Integration der in der Konsensuskonferenz abgestimmten Kernaussagen und der redaktionellen Änderungen wurde im März 2012 erneut ein überarbeitetes Manuskript

an alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung versandt. Zusätzlich hat eine externe Begutachtung durch einen unabhängigen Experten stattgefunden. Im August 2012 wurde nach nochmaliger Korrektur die erstellte Version im Überarbeitungsmodus mit allen Änderungen und Kommentaren der letzten Korrekturrunde sowie der externen Begutachtung mit für alle Teilnehmer sichtbaren Veränderungen zum vorangegangenen Dokument verschickt, siehe Tabelle 3.

Nach Verabschiedung der endgültigen Version wurde diese als Langfassung bei der AWMF eingereicht und veröffentlicht (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-052.html>).

Es wurde zur Einreichung bei der AWMF ein nach den Anforderungen der DELBI entsprechender Leitlinienreport erstellt, der Angaben zu den Kriterien der acht Domänen für die methodische Qualität einer Leitlinie erhält (l. Kopp, 2008), siehe Tabelle 1.

Zur Entwicklung der Leitlinie leisteten die DGKJ mit 7000 € und die Forschungsförderung der HELIOS Kliniken mit 3000 € Unterstützung. Die finanziellen Mittel wurden für die Konsensuskonferenz und den nominalen Gruppenprozess im November 2011 eingesetzt. Es konnten die Tagungs- und Reisekosten sowie die Unterbringung und Verpflegung der Teilnehmer übernommen werden.

Die finanzielle Unterstützung hat keinerlei inhaltlichen Einfluss auf die Leitlinienarbeit ausgeübt. Alle Teilnehmer der Entwicklergruppe nahmen ehrenamtlich an der Erstellung teil, Fahrtkosten und Verpflegung während der Konferenz wurden erstattet, ein Teil der Finanzierung soll für weitere

Veröffentlichungen der Leitlinie genutzt werden. Jedes Mitglied der Leitlinienentwicklungsgruppe hat dem Leitlinienkoordinator eine Erklärung seiner Interessenkonflikte abgegeben. Diese wurden tabellarisch zusammengefasst und der AWMF vorgelegt.

**Tabelle 4: Übersicht Ablauf der Leitlinienerstellung „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“**

Januar 2011	Beginn des Leitlinienvorhabens Evaluation der bestehenden Literatur
April 2011	Anschreiben der Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften mit der Bitte um Ernennung eines Vertreters/ Anschreiben der ernannten Vertreter
Mai/Juni 2011	Terminkoordination der geplanten Konsensuskonferenz mit den einzelnen Teilnehmern der Leitliniengruppe
28. September 2011	Verschicken eines erste Manuskriptes (Version 1) an alle Teilnehmer
8. November 2011	Verschicken des überarbeiteten Manuskriptes (Version 2) nach Integration der eingegangenen Kommentare an alle Teilnehmer
16. November 2011	Konsensuskonferenz im Kongress-Center des Frankfurter Flughafens unter Moderation eines Vertreters der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF) mit Abstimmung der Kernaussagen
30. März 2012	Verschicken des überarbeiteten Manuskriptes mit den Ergebnissen der Konferenz (Version 3) an alle Teilnehmer
April/Mai 2012	Überarbeitung und Einfügen der eingegangenen Kommentare → Version 4
24. Juli 2012	Externe Begutachtung der Version 4 → Version 5
01. August 2012	Verschicken der Version 5 an alle Teilnehmer
25. September 2012	Einreichung der Leitlinie bei der AWMF
November 2012	Publikation „Klinische Pädiatrie“

## 1.4.2 Ergebnis der Leitlinienerstellung

Es wurde eine interdisziplinäre S3-Leitlinie zur „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“ (Krudewig et al., 2012) erstellt. Die Indikationen zur Immunglobulinsubstitutionstherapie bei verschiedenen Erkrankungen (Agammaglobulinämie, Hypogammaglobulinämie, Hyper-IgM-Syndrome, IgG-Subklassenmangel, Spezifischer Antikörpermangel) werden dargestellt und es werden Angaben zu Durchführung in Bezug auf verschiedene Applikationsweisen (intravenös, subkutan, intramuskulär), Heimtherapie, Dosierung und Therapiesteuerung (IVIg, SCIg, Umstellung), Monitoring, Infusionsgeschwindigkeiten (IVIg, SCIg), Management unerwünschter Wirkungen (Anti-IgA-Antikörper, Transfusionsreaktionen, Transmission von Pathogenen) gemacht. Weiterhin werden supportive Therapieelemente wie antiinfektiöse Therapie, Impfungen bei Patienten mit Antikörpermangelkrankungen, Physiotherapie/Atemphysiotherapie, Anbindung an Selbsthilfegruppen und psychosoziale Betreuung berücksichtigt.

Die Leitlinie bezieht sich auf die Therapie von Kindern und Erwachsenen mit primären Antikörpermangelkrankungen sowohl bei Erstdiagnose als auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Voraussetzung ist eine klare Diagnosestellung (siehe S2k-Leitlinie zur „Diagnostik von primären Immundefekten“ AWMF Reg-Nr. 027/050 (Farmand et al., 2011)). Die Leitlinie bezieht sich auf alle Stadien der Erkrankungen. Abzugrenzen sind sekundäre Antikörpermangelzustände sowie andere Formen primärer Immundefekte.

Die Empfehlungen können ambulant, stationär sowie im rehabilitativen Bereich angewendet werden.

## **2 Ziele der Arbeit**

Ziel der Arbeit war die Erstellung und Publikation einer interdisziplinären S3-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen.

Im Vordergrund stehen die Formulierungen der Kernaussagen zur Substitution mit polyvalenten humanen Immunglobulinpräparaten und Angaben zu Indikation, Dosierung, Applikationsformen, Monitoring/Therapiesteuerung und dem Management unerwünschter Wirkungen. Weiterhin werden supportive Therapieelemente berücksichtigt. Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Ärzte aller Fachrichtungen, die mit der Betreuung von Patienten mit Antikörpermangelerkrankungen betraut sind, sowie an Betroffene bzw. Eltern betroffener Kinder. Sie beziehen sich auf alle Stadien der Erkrankungen und können im ambulanten, stationären sowie rehabilitativen Bereich angewendet werden. Es sollen praktische Hilfestellungen bei der Versorgung von betroffenen Patienten gegeben werden.

Hierdurch soll die Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelerkrankungen durch klare Angaben zur Indikation und Durchführung verbessert und unnötige Maßnahmen/Therapien vermieden werden. Insbesondere Spätschäden und damit verbundene Morbidität und Mortalität gilt es durch adäquate therapeutische Maßnahmen zu vermeiden.

Durch klare Angaben sollte die adäquate Nutzung von Ressourcen der Immunglobuline als menschliches Blutprodukt mit begrenzter Verfügbarkeit gewährleistet und unnötige Therapien vermieden werden.

Durch die Veröffentlichung der Leitlinie sollen die Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen, die Therapie von Infektionen und Endorganschäden, die Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität (*Health-related-Quality-of-Life*), die Vermeidung von Spätschäden bzw. deren Progress, die Vermeidung von Therapiekomplicationen, die positive Beeinflussung des Krankheitsverständnisses, die psychosoziale Begleitung der Erkrankten und ihrer Familie für eine störungsfreie somatische und psychosoziale Entwicklung als Ziele der Versorgung gewährleistet werden.

### **3 Publierte Originalarbeit**

Krudewig, J., Baumann, U., Bernuth von, H., Borte, M., Burkhard-Meier, U., Dueckers, G., Foerster-Waldl, E., Franke, K., Habermehl, P., Hönig, M., Kern, W., Kösters, K., Kugel, K., Lehrnbecher, T., Liese, J., Marks, R., Müller, GA., Müller, R., Nadal, D., Peter, HH., Pfeiffer-Kascha, D., Schneider, M., Sitter, H., Späth, P., Wahn, V., Welte, T., Niehues, T.

**Interdisciplinary AWMF guideline for the treatment of primary antibody deficiencies.**

*Klinische Pädiatrie* **2012**, 224(6), 404-415.

## 4 Diskussion

Es wurde eine interdisziplinäre Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen erstellt. Zu diesem Thema existierte bisher keine Leitlinie. Verwandte Leitlinien sind die deutsche AWMF-Leitlinie zur Diagnostik primärer Immundefekte (Farmand et al., 2011) sowie die US-amerikanische Leitlinie zur Verwendung von Immunglobulinen (Orange et al., 2006), diese wurden bei der Entwicklung berücksichtigt, wobei die letztgenannte Leitlinie sich mit der Applikation von Immunglobulinen bei verschiedenen Erkrankungen befasst und die Substitutionstherapie bei Antikörpermangelerkrankungen nur als eine von zahlreichen Indikationen aufgeführt wird.

Die Publikation in der „Klinische[n] Pädiatrie“ (Klin Padiatr. 2012 Oct;224(6):404-15) ist eine Kurzversion der erstellten Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen und enthält die erarbeiteten Kernaussagen sowie eine Kurzversion des Hintergrundtextes. Die Langfassung der Leitlinie umfasst zusätzlich die zu den einzelnen Fragestellungen/Kapiteln erstellten Tabellen mit der zu diesem Thema zur Verfügung stehenden Literatur und deren Studiendesign (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-052.html>). Weiterhin erläutert der Hintergrundtext die methodischen Schwächen und Stärken der jeweiligen Studien. In der Kurzfassung wurde die Tabelle zur Wirksamkeit von polyvalenten Immunglobulinen exemplarisch abgedruckt. Zusätzlich enthält der Leitlinienreport eine ausführliche Darstellung der Methodik sowie das Protokoll der Konsensuskonferenz.

Die verwendete Methodik entspricht den Anforderungen des Deutschen Leitlinienbewertungsinstrument DELBI (I. Kopp, 2008).

Die Anforderungen des ersten DELBI-Kriteriums (Geltungsbereich und Zweck) machen erforderlich, dass die Ziele der Leitlinienentwicklung sowie die Bereiche der Anwendung detailliert beschrieben sind. Aufgrund der zahlreichen verschiedenen Fragestellungen innerhalb der Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen wurden keine expliziten Schlüsselfragen in den Empfehlungen beantwortet. Die Empfehlungen geben dagegen genaue Angaben zu Indikation und Durchführung, sodass grundsätzliche Fragen („Wie behandelt man primäre Antikörpermangelkrankungen?“ bzw. „Bei welcher Form der Antikörpermangelkrankung ist eine Immunglobulinsubstitution notwendig?“, „Wie wird die Immunglobulinsubstitution durchgeführt?“ sowie „Wann ist eine antibiotische Therapie sinnvoll? Was sind supportive Therapieelemente bzw. wann sind sie indiziert?“) durch die Empfehlungen dennoch beantwortet werden.

Die Patientengruppe der direkt Betroffenen, für die Empfehlungen der Leitlinie gelten, ist eindeutig definiert. Die Leitlinie richtet sich an alle Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen (Kinder und Erwachsene). Es gibt keine Einschränkung bezüglich des Stadiums der Erkrankung. Die Empfehlungen können im Rahmen einer Erstdiagnose, aber auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung angewendet werden. Darüber hinaus werden mögliche chronische Folgeschäden (z.B. Bronchiektasen bei rezidivierenden pulmonalen Infektionen) berücksichtigt.

Nach dem drittem DELBI-Kriterium (Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)) ist die Suchstrategie, der zur Evidenzevaluation herangezogenen Studien, in der Methodik ausführlich dargestellt. Die nach der von uns durchgeführten Suche über die Internetliteraturdatenbank *Pubmed* erzielten Treffer wurden durch manuellen Ausschluss auf die angegebene Zahl reduziert. Es wurden Studien, die verwandte Themengebiete betrafen und trotzdem in der Suche enthalten waren, ausgeschlossen. Die einzelnen ausgeschlossenen Studien oder eine Begründung für den Ausschluss sind in der Leitlinie und im Leitlinienreport nicht separat aufgeführt, da die Trefferanzahl mit 2323 Treffern und 71 ausgewählten Studien dies aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht zuließ.

Die externe Begutachtung erfolgte durch eine unabhängige Person, die zuvor nicht an der Leitlinienentwicklung beteiligt war (Prof. Dr. med. Reinhard Seger, Abteilungsleiter Immunologie/Hämatologie/KMT, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken).

Aufgrund der Anzahl der verwendeten Studien war eine ausführliche Darstellung der Studienübersichten in der Publikation aus Kapazitätsgründen nicht möglich, da ein großer Umfang die Anwendbarkeit einer Leitlinie behindert. Eine zu umfangreiche Leitlinie wäre für den klinischen Alltag nicht handhabbar. Da Handlungsempfehlungen in spezifischen Situationen gegeben werden sollen, muss dem Anwender eine übersichtliche (Kurz-) Version zur Beantwortung der aktuellen Fragestellung zur Verfügung stehen. Details und die ausführliche Darstellung der Evidenzlage können in der Langfassung nachgelesen werden.

Die von uns durchgeführte Literaturrecherche umfasste alle Publikationen der angegebenen Suchkriterien bis zum Stichtag am 13.11.2011. Studienergebnisse, die nach diesem Stichtag bzw. nach Abschluss des Konsensusprozesses veröffentlicht wurden, sind nicht in die Entscheidungen der Leitlinienentwicklung eingeflossen. Hier sind u.U. neue Erkenntnisse zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen erschienen. Zur Erhaltung der Aktualität der Leitlinienempfehlungen ist die Gültigkeit zeitlich beschränkt. Eine Überarbeitung der Leitlinie mit erneuter Literaturrecherche und wiederholter Durchführung eines Konsensusprozesses ist unter Mitarbeit der beteiligten Fachgesellschaften und deren Vertreter sowie der AWMF für 2015 geplant.

Nach dem drittem DELBI-Kriterium (Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung) ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)) können mehrere Quellen zur Literatursuche verwendet werden. Neben elektronischen Datenbanken kommt die Suche nach unpublizierten Daten in Betracht. In der Entwicklung unserer Leitlinie wurde die Literaturrecherche über die Internetliteraturdatenbank *Pubmed* durchgeführt und unpublizierte Daten nicht berücksichtigt. Wir haben ausschließlich klinische Studien verwendet, die bis zu dem angegebenen Stichdatum veröffentlicht wurden. Die Suchstrategie ist in der Methodik ausführlich beschrieben, sodass sie nachvollziehbar ist. Hier werden Angaben zu den verwendeten Suchbegriffen, *Limits* und dem Stichtag der Suche gemacht.

Der Umfang der Leitlinie ist begrenzt. So werden bestimmte Aspekte der Therapie primärer Antikörpermangelsyndrome aus Gründen der Übersichtlichkeit außer Acht gelassen. Empfehlungen zur Therapie in besonderen Situationen wie z.B. während einer bestehenden

Schwangerschaft oder im Falle einer akuten Infektion etc. können dem Anwender zusätzliche Hilfestellung geben. Diese besonderen Aspekte konnten aus Kapazitätsgründen nicht berücksichtigt werden. Ferner könnte eine Neuauflage/Überarbeitung Kernaussagen zu dem Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen enthalten und die Aussagen zu Talspiegel und angestrebter Dosis präzisieren.

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte unter Beteiligung einer interdisziplinären Entwicklergruppe bestehend aus Vertretern der Pädiatrie und Inneren Medizin mit jeweils Vertretern der pädiatrischen und internistischen Fachgesellschaften für Immunologie, Pneumologie, Infektiologie, Onkologie, Rheumatologie sowie Vertretern der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, der Berufsverbände, des Selbsthilfevereins, der Physiotherapeuten sowie der österreichischen und schweizerischen pädiatrischen Fachgesellschaften.

Wir haben hiermit eine repräsentative Gruppe medizinischer Fachgesellschaften sowie auch Patientenvertreter und Physiotherapeuten in die Leitlinienentwicklung eingebunden. So wie Qualität und Repräsentativität der Leitlinie mit der Größe und Vielfalt der Entwicklergruppe wachsen, so erschwert eine hohe Teilnehmeranzahl sowohl die Planung der Konsensuskonferenz als auch die gesamte Koordination des formalen Konsenses. Die Erweiterung der Entwicklungsgruppe um weitere beteiligte Disziplinen wie Psychologen, Vertreter des Pflegedienstes, Pharmakologen, Gastroenterologen u.a. ist denkbar, um die Repräsentativität und Interdisziplinarität zu optimieren. Eine Arbeit der *American Psychological Association* „*Criteria for Evaluating Treatment Guidelines*“ ("Criteria for evaluating treatment

guidelines," 2002) beinhaltet die systematische Bewertung von Leitlinien anhand von Qualitätskriterien. Diese *American Psychological Association* empfiehlt zudem die Teilnahme eines Vertreters aus dem Bereich Public Health.

Eine formale Konsensusfindung wird allerdings durch die Erweiterung der Gruppengröße erschwert. Eine Übersichtarbeit von 1998 zur Methodik des Konsensusprozesses bei der Erstellung von Leitlinien beschreibt verschiedene Qualitätskriterien (Murphy et al., 1998). In dieser Arbeit wird zur Gewährleistung einer ausreichenden Reliabilität eine Gruppengröße der Entwicklergruppe von mehr als zwölf Teilnehmern empfohlen.

Als Teilnehmer der Leitlinienentwicklung wurden Vertreter der einzelnen deutschen sowie österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaften ausgewählt. Da eine systematische Evaluation der weltweit publizierten Literatur mit dem Limit der Veröffentlichung in englischer Sprache stattgefunden hat, wäre es weiterhin denkbar, die Leitlinie auf ein internationales Niveau zu erweitern. Auch hier wären durch den erheblich größeren Aufwand der Koordination sowie die Übersetzung in die englische Sprache zusätzliche Ressourcen durch die Leitlinienentwickler erforderlich.

Das im Leitlinienreport dargestellte Protokoll der Konsensuskonferenz gibt die Abstimmungsergebnisse der einzelnen Kernaussagen wieder. Hier wäre es möglich, eine genauere Darstellung der einzelnen Meinungen verschiedener Teilnehmer des nominalen Gruppenprozesses detaillierter auszuführen (Murphy et al., 1998), um nicht nur eine allgemeine Meinung, sondern auch die Tendenzen der einzelnen Teilnehmer

nachvollziehbar zu machen. Aufgrund der Anzahl der Teilnehmer und dem zeitlichen Umfang der Konsensuskonferenz ist dies schwierig zu realisieren.

Die Empfehlungen einer Therapieleitlinie sollten eine therapeutische Maßnahme vor dem Hintergrund alternativer Behandlungsmethoden oder Therapieverzicht bewerten ("Criteria for evaluating treatment guidelines," 2002). Da bei primären Antikörpermangelkrankungen die Substitution mit polyvalenten humanen Immunglobulinpräparaten die einzige therapeutische Option darstellt und kontrollierte Studien zum Therapieverzicht ethisch nicht vertretbar sind, können keine Alternativen berücksichtigt werden.

Dies entspricht auch dem vierten DELBI-Kriterium ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)) (Klarheit und Gestaltung). Empfohlen sind hier Ablauf- oder Fließdiagramm zur übersichtlichen Gestaltung der Leitlinie. Diese haben in unserer Leitlinie ebenso wenig Anwendung gefunden wie Algorithmen. In einer Überarbeitung im Rahmen des geplanten Aktualisierungsverfahrens können diese eventuell ergänzt werden.

Aus dem gleichen Grund können in dieser Leitlinie nur bedingt Patientenvariablen berücksichtigt werden. Eine Anpassung der therapeutischen Maßnahmen an die Schwere der Erkrankung und Komorbidität ist allerdings sinnvoll und wurde berücksichtigt.

Eine Berücksichtigung der Kosten, die sowohl die direkten, indirekten, die Kurz- und Langzeitkosten für Arzt (Technologien und Ausstattungen, Kosten für die Ausbildung anwendender Ärzte), Patient (Fahrtkosten,

Ausstattung) und Gesundheitssystem beinhalten sollte und zudem eine Gegenüberstellung der Therapiekosten zu den Kosten bei Therapieverzicht (z.B. Arbeitsunfähigkeit etc.) enthalten sollte ("Criteria for evaluating treatment guidelines," 2002), kann ein weiterer Bestandteil einer Therapieleitlinie sein. Hier sollte eine separate Aufstellung der Kosten getrennt von den übrigen Themen der Leitlinie erfolgen. Es müssen auch etwaige Einsparungen von Kosten späterer therapeutischer Maßnahmen, die durch eine frühe Therapie unnötig gemacht werden, berücksichtigt werden. Zudem sollte auch nicht-finanzieller Aufwand wie Patientenzeit, Funktionseinschränkungen und Leiden berücksichtigt werden.

Studien zu gesundheitsökonomischen Bereichen der Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen sowie Kosten-Nutzen-Analysen wurden von uns nicht explizit gesucht, jedoch wurde dieser Teilbereich im Hintergrundtext berücksichtigt.

Die Ziele einer Leitlinie können nur erreicht werden, wenn sie angewendet wird. Die Anzahl der erreichten potentiellen Anwender hängt u.a. auch von den Strategien zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie ab. Diese umfassen die Vorträge auf Kongressen verschiedener Fachgesellschaften, die hier vorgelegte Publikation in der Fachzeitschrift „Klinische Pädiatrie“ und die Veröffentlichung der Langfassung inklusive Leitlinienreport und Erklärung über Interessenkonflikte auf der Internetseite der AWMF. Hier ist die Langfassung der Leitlinie für alle Interessierten kostenfrei abrufbar und somit auch für Betroffene und Angehörige verfügbar. Zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie ist die Veröffentlichung in deutschsprachigen Fachzeitschriften geplant.

Weiterhin wurde das Leitlinienvorhaben im Rahmen folgender Fortbildungsveranstaltungen in Form eines Vortrag vorgestellt: 29. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, 2012; 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), 2012; 16. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen und 4. Meeting (Herbsttagung) des Arbeitskreises „Pädiatrische Immunologie“ der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, 2012.

Ein weiterer Teil der Implementierungsstrategie kann eine Kurzversion der Leitlinie als Patientenversion beinhalten, um die Akzeptanz, der direkt von den Empfehlungen der Leitlinie Betroffenen, zu verbessern und diese mit einzubeziehen. Diese existiert zurzeit für unsere Leitlinie nicht.

Darüber hinaus sind Verweise auf die Online-Version auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. verfügbar (<http://www.kinderimmunologie.de/cms/AErzte.113.0.html>).

Das fünfte DELBI-Kriterium (generelle Anwendbarkeit) ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)) empfiehlt zur Beurteilung des Implementierungserfolgs bzw. der Evaluation Rückkopplungsstrategien, um die Anwendung der Leitlinie zu messen. Hier ist es sinnvoll, bestimmte klinische Größen (z.B. Talspiegel, Anzahl der Infektionen etc.) zur Messung des Therapieerfolgs bzw. der Anwendung der Leitlinie festzulegen. Durch diese Rückkopplungsmechanismen wäre es möglich, den Erfolg individuell und populationsbezogen zu messen.

Die Überprüfung des klinischen Nutzens einer Therapieleitlinie kann durch eine Anwender- oder Patientenbefragung oder durch Beobachtung der

Therapieanwendung geschehen ("Criteria for evaluating treatment guidelines," 2002). Als Messgröße für das Monitoring kann ggf. anhand des Europäischen Patientenregister für primäre Immundefekte ([www.esid.org](http://www.esid.org)) die Inzidenz von Infektionen in Korrelation zu bestehenden Talspiegeln beobachtet werden.

## 5 Schlussfolgerung

Durch die Verknüpfung der Evidenz auf der Basis der existierenden Studienlage und die Konsensusfindung durch die Anwendung strukturierter Konsensustechniken ist eine S3-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen entwickelt worden. Hierdurch sollen konkrete Handlungsanweisungen in Form von Kernaussagen gegeben werden. Erläuterungen im Hintergrundtext sollen dem Anwender Hilfestellung zur Bewältigung individueller klinischer Situationen geben.

Zur Verbesserung der Versorgung und Gewährleistung der Versorgungsqualität betroffener Patienten mit primären Antikörpermangelerkrankungen muss die erstellte Leitlinie durch Implementierung in den Versorgungsalltag integriert werden. Ein Kriterium für eine erfolgreiche Implementierung ist die Entwicklungsqualität einer Leitlinie. Durch die Bewertung anhand verschiedener Qualitätskriterien und durch Offenlegung des zugrundeliegenden Entwicklungsprozesses im Rahmen eines Leitlinienreports sind diese allgemein zugänglich.

Es stehen verschiedene Implementierungsstrategien zur Verfügung. Neben der Veröffentlichung in einer deutschsprachigen medizinischen Fachzeitschrift sowie der Veröffentlichung auf der Homepage der AWMF fand die Vorstellung der Leitlinie bzw. des Leitlinienvorhabens durch Vorträge bei verschiedenen medizinischen Kongressen statt. Zudem sind weitere Veröffentlichungen geplant.

Trotz dieser Implementierungsstrategien bleibt letztlich abzuwarten, wie die Empfehlungen der Leitlinie in der Praxis Anwendung finden.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abdou, N. I., Greenwell, C. A., Mehta, R., et al: Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* **2009**, 149:267-274.
- Abrahamsen, T. G., Sandersen, H., Bustnes, A.: Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* **1996**, 98:1127-1131.
- Aghamohammadi, A., Moin, M., Farhoudi, A., et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* **2004**, 40:113-118.
- Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* **2011**, 2, 54.
- Ballou, M.: Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **2002**, 42(3), 449-458; quiz 458-449.
- Berger, M.: Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* **2004**, 112:1-7.
- Berger, M., Rojavin, M., Kiessling, P., et al: Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* **2011**, 139:133-141.
- Bernatowska, E., Madalinski, K., Janowicz, W., et al: Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol Immunopathol* **1987**, 43:153-162.
- Bernatowska-Matuszkiewicz, E., Pac, M., Skopcynska, H., et al: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol* **1991**, 85:193-197.
- Blore, J., Haeney, M. R.: Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* **1989**, 298:516-517.
- Borte, M., Oertelt, C., Hogy, B.: Treatment of patients with primary antibody deficiencies in Germany. *Klin Padiatr* **2005**, 217:276-280.
- Boyle, J. M., Buckley, R. H.: Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* **2007**, 27:497-502.
- Busse, P. J., Razvi, S., Cunningham-Rundles, C.: Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* **2002**, 109:1001-1004.
- Chapel, H. M., Christie, J. M., Peach, V., et al: Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol* **2001**, 99:320-324.

- Chapel, H. M., Spickett, G. P., Ericson, D., et al: The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* **2000**, 20:94-100.
- Criteria for evaluating treatment guidelines *Am Psychol* **2002**, 57(12), 1052-1059.
- Cunningham-Rundles, C., Bodian, C.: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* **1999**, 92:34-48.
- Cunningham-Rundles, C., Siegal, F. P., Smithwick, E. M., et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* **1984**, 101:435-439.
- Cunningham-Rundles, C., Zhou, Z., Mankarious, S., et al: Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* **1993**, 13:272-278.
- de Gracia, J., Vendrell, M., Alvarez, A., et al: Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* **2004**, 4:745-753.
- Duse, M., Iacobini, M., Leonardi, L., et al: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2010**, 23:349-353.
- Eibl, M. M., Cairns, L., & Rosen, F. S.: Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* **1984**, 31(1), 151-160.
- Farmand, S., Baumann, U., von Bernuth, H., et al.: Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency. *Klin Padiatr* **2011**, 223(6), 378-385.
- Fasth, A., Nystrom, J.: Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* **2007**, 96:1474-1478.
- Garbett, N. D., Currie, D. C., & Cole, P. J.: Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* **1989**, 76(1), 1-7.
- Gardulf, A., Andersen, V., Bjorkander, J., et al: Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* **1995**, 345:365-369.
- Gardulf, A., Bjorvell, H., Andersen, V., et al: Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* **1995**, 21:917-927.
- Gardulf, A., Borte, M., Ochs, H. D., et al: Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* **2008**, 126:81-88.
- Gardulf, A., Nicolay, U.: Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2006**, 6:434-442.
- Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., et al: Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* **2006**, 26:177-185.

- Gardulf, A., Nicolay, U., Math, D., et al: Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* **2004**, 114:936-942.
- Gathmann, B., Binder, N., Ehl, S., et al: The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* **2012**, 167:479-491.
- Gustafson, R., Gardulf, A., Granert, C., et al: Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* **1997**, 350:865.
- Hogy, B., Keinecke, H. O., Borte, M.: Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* **2005**, 6:24-29.
- Honig, M., Schulz, A., Friedrich, W.: Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *Klin Padiatr* **2011**, 223:320-325.
- Jolles, S., Bernatowska, E., de Gracia, J., et al: Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* **2011**, 141:90-102.
- Joshi, A. Y., Iyer, V. N., Hagan, J. B., et al: Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* **2009**, 84:16-22.
- Kopp, I.: Principles of the developmental process and implementation of guidelines. An update. *Radiologe* **2008**, 48(11), 1015-1016, 1018-1021.
- Kopp, I. B.: Perspectives in guideline development and implementation in Germany. *Z Rheumatol* **2010**, 69(4), 298-304.
- Krudewig, J., Baumann, U., Bernuth von, H., et al: Interdisciplinary AWMF guideline for the treatment of primary antibody deficiencies. *Klin Padiatr* **2012**, 224(6), 404-415.
- Kuntz, M., Goldacker, S., Blum, H. E., et al: Analysis of bulk and virus-specific CD8+ T cells reveals advanced differentiation of CD8+ T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* **2011**, 141:177-186.
- Levy, J., Espanol-Boren, T., Thomas, C., et al: Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* **1997**, 131:47-54.
- Liese, J. G., Wintergerst, U., Tympner, K. D., et al: High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* **1992**, 146:335-339.
- Lucas, M., Lee, M., Lortan, J. et al: Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* **2010**, 125:1354-1360
- Murphy, M. K., Black, N. A., Lamping, D. L., et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. [Review]. *Health Technol Assess* **1998**, 2(3), i-iv, 1-88.
- Nicolay, U., Kiessling, P., Berger, M., et al: Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases

- receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* **2006**, 26:65-72.
- Nolte, M. T., Pirofsky, B., Gerritz, G. A., et al: Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* **1979**, 36(2), 237-243.
- Ochs, H. D., Gupta, S., Kiessling, P., et al: Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* **2006**, 26:265-273.
- Oksenhendler, E., Gerard, L., Fieschi, C., et al: Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* **2008**, 46:1547-1554.
- Olinder-Nielsen, A. M., Granert, C., Forsberg, P., et al: Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* **2007**, 39:44-50.
- Orange, J. S., Hossny, E. M., Weiler, C. R., et al: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. [Review]. *J Allergy Clin Immunol* **2006**, 117(4 Suppl), S525-553.
- Quartier, P., Bustamante, J., Sanal, O., et al: Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol* **2004**, 110:22-29.
- Quartier, P., Debre, M., De Blic, J., et al: Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* **1999**, 134:589-596.
- Quinti, I., Soresina, A., Agostini, C., et al: Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol* **2008**, 28:263-267.
- Quinti, I., Soresina, A., Spadaro, G., et al: Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* **2007**, 27:308-316.
- Razvi, S., Schneider, L., Jonas, M. M., et al: Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* **2001**, 101:284-288.
- Roifman, C. M., Lederman, H. M., Lavi, S., et al: Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* **1985**, 79:171-174.
- Roifman, C. M., Schroeder, H., Berger, M., et al: Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* **2003**, 3:1325-1333.
- Seymour, B., Miles, J., Haeney, M.: Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* **2005**, 58:546-547.
- Sitter, H., Goeckenjan, G., & Magnussen, H.: The way to the first S3-guideline in pneumology. Comment Editorial. *Pneumologie* **2001**, 55(10), 452-453.
- Skull, S., Kemp, A.: Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child* **1996**, 74:527-530.

- Soderstrom, T., Soderstrom, R., Enskog, A.: Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* **1991**, 68:1426-1429.
- STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* **2005**.
- Tarzi, M. D., Grigoriadou, S., Carr, S. B., et al: Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* **2009**, 155:147-155.
- Thepot, S., Malphettes, M., Gardeur, A., et al: Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J Clin Immunol* **2010**, 30:602-606.
- Trejo, S. R., Hotta, J. A., Lebing, W., et al: Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. *Vox Sang* **2003**, 84(3), 176-187.
- Waniewski, J., Gardulf, A., Hammarstrom, L.: Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* **1994**, 14:90-97.
- Wasserman, R. L., Melamed, I., Kobrynski, L., et al: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a 10% Liquid Immune Globulin Preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) Administered Subcutaneously in Subjects with Primary Immunodeficiency Disease. *J Clin Immunol* **2011**, 31:323-331.
- Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Ochs, H., et al: The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* **2003**, 82:373-384.

## **Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. Tim Niehues für das Vertrauen und die grossartige Betreuung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt zudem allen Teilnehmern der Leitlinienentwicklung für die Unterstützung und das Engagement. Besonders möchte ich Prof. Dr. Hans-Hartmut Peter danken.

Ich bedanke mich bei Andrea Groth, Katrin Kösters und Nina Stengel für Organisation, Beratung und Freundschaft.

Meiner Familie und Mirko bin ich dankbar für alles, was sie für mich sind.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

10. Juli 2013, Johanna Maria Krudewig