

## Leitlinienreport zur

### S2k Leitlinie

#### „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –

**Schlüsselwörter (Deutsch):** Diagnostik von primären Immundefekten;  
Infektionsanfälligkeit; Immundysregulation; angeborene Defekte des Immunsystems;

**Keywords (Englisch):** diagnostics of primary immunodeficiency; infection  
susceptibility, immune dysregulation; inborn errors of immunity

### 1. Geltungsbereich und Zweck

Primäre Immundefekte werden bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland immer noch zu häufig gar nicht oder zu spät diagnostiziert. Es werden mittlerweile über 300 verschiedene primäre Immundefekte unterschieden. Daten aus den USA zeigen eine geschätzte Prävalenz von klinisch relevanten primären Immundefekten zwischen 1:1200 und 1:2000. Diese Zahlen weichen stark von der Zahl von Patienten in Deutschland, bei denen bisher die Diagnose eines primären Immundefektes gestellt wurde, ab. Die verspätete Diagnosestellung und damit verzögerte Einleitung einer adäquaten Therapie ist für viele Patienten mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. Um die Diagnoserate von primären Immundefekten in Deutschland zu erhöhen wurde im Jahr 2011 eine interdisziplinäre S2k Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten formuliert. Die Leitlinie wurde für die Identifizierung für Patienten jeden Alters und beiderlei Geschlechts mit einem primären Immundefekt entwickelt. Sie soll ambulant oder klinisch tätigen Ärzten, die nicht im immunologischen Fachbereich arbeiten, Empfehlungen und Warnzeichen zur Verfügung stellen, wann an einen primären Immundefekt gedacht werden muss und welche weiteren Schritte bei Verdacht auf einen primären Immundefekt erfolgen sollen. Durch diese Empfehlungen sollen Patienten mit primären Immundefekten frühzeitig diagnostiziert werden. Die frühzeitige Diagnosestellung kann durch Einleitung gezielter Therapien dazu beitragen, Komplikationen, wie z.B. Organschäden und chronische Infektionen zu verhindern, sie kann die Mortalität der Patienten senken (z.B. durch rechtzeitige Knochenmarktransplantation bei schweren kombinierten Immundefekten), sowie die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die Inhalte der Leitlinie wurden in den letzten Jahren innerhalb Deutschlands verbreitet, auf zahlreichen Kongressen vorgetragen und in verschiedenen Medien veröffentlicht. Um der Entwicklung im Bereich der immunologischen Diagnostik gerecht zu werden und die anhaltende Gültigkeit der Leitlinie zu überprüfen, wurde im Jahr 2016 die Überarbeitung der Leitlinie eingeleitet. Im Rahmen der Leitlinienüberarbeitung wurden die Inhalte der Leitlinie überprüft und neue Schlüsselfragen identifiziert und erarbeitet. Die überarbeitete Leitlinie ist unter der Registernummer (Reg.-Nr. 112-001) und dem neuen Titel „**Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts**“ mit dem Untertitel „**Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten**“ als Kurz- und Langfassung auf der AWMF-Homepage veröffentlicht.

## **2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen**

Patienten mit primären Immundefekten stellen sich primär sowohl bei niedergelassenen als auch bei klinisch tätigen Ärzten vor. Dabei werden v.a. pädiatrisch oder internistisch tätige Ärzte verschiedener Fachrichtungen aufgesucht. Vertreter der am häufigsten von Patienten mit primären Immundefekten aufgesuchten Fachrichtungen (u.a. Pädiatrie, Innere Medizin, Hämatonkologie, Infektiologie, Rheumatologie, HNO, etc.) waren bereits 2011 an der Erstellung der Erstversion der Leitlinie (Konsensuskonferenz und Manuskripterarbeitung) beteiligt. Da bei der Entwicklung der ärztlichen Leitlinie auch eine Basisdiagnostik bei Verdacht auf primären Immundefekt empfohlen wurde, war initial auch ein Vertreter der Laboratoriumsmedizin in die Leitlinienerstellung einbezogen. Eine weitere Möglichkeit für Patienten, sich über einen primären Immundefekt zu informieren und z.B. eine Empfehlung für eine Weiterbetreuung zu bekommen, besteht über die Selbsthilfegruppe. Daher war auch ein Vertreter der Selbsthilfegruppe (dsai) beim initialen Konsensusprozess beteiligt.

Im Rahmen der Leitlinienüberarbeitung wurden im Sommer 2016 alle bisher beteiligten Fachgesellschaften, Vereine und Verbände angeschrieben und über die Überarbeitung informiert und das jeweilige Einverständnis zur erneuten Mitarbeit der ehemaligen Vertreter bzw. ggf. weiterer Autoren eingeholt. Neben allen bisher beteiligten Organisationen wurden auch weitere Fachgesellschaften angeschrieben, deren Mitglieder als Adressaten der Leitlinie angesehen wurden.

Vertreter folgender Fachgesellschaften, Vereinigungen und Verbände waren an der Leitlinienüberarbeitung beteiligt:

**Beteiligt sowohl bei der Erstversion 2011 als auch bei der Überarbeitung 2016/17:** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Österreichische AG Immunologie (ohne Stimmrecht), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai).

### **Zusätzlich beteiligt bei der Überarbeitung 2016/17:**

Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) (ohne Stimmrecht).

### 3. Methodologische Exaktheit

Für die Entwicklung der **Erstversion der Leitlinie im Jahr 2011** wurden zunächst folgende **Schlüsselfragen** aufgestellt:

- Welche Leitsymptome und Warnzeichen kennzeichnen primäre Immundefekte im Kindes- und Erwachsenenalter?
- Welche Differentialdiagnosen müssen berücksichtigt werden?
- Welche Basisdiagnostik sollte bei Verdacht auf einen primären Immundefekt erfolgen?
- Wie definieren sich immunologische Notfälle?
- Wie sollen Patienten mit primären Immundefekten betreut werden?

Für die zur Erarbeitung des Manuskriptes aufgestellten Fragen konnten über PubMed-Suche und Recherche von Empfehlungen anderer Länder keine randomisierten, kontrollierten Studien identifiziert werden. Grundlage der Erstversion der Leitlinie waren daher im Wesentlichen Expertenmeinungen auf der Basis bereits verfügbarer Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und anderen Ländern, ergänzt durch Daten aus Studien, die die getroffenen Kernaussagen unterstützen (Evidenzgrad III). Da keine systematische Evidenzbasierung möglich war, entstand eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativer Entwicklergruppe und strukturierter Konsensusfindung (S2k). Die Leitlinie hat eine frühzeitige Diagnosestellung von Patienten mit primären Immundefekten zum Ziel. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten von einer frühen Diagnosestellung und damit Therapieeinleitung hinsichtlich der Krankheitsmorbidity und Lebensqualität profitieren. Der natürliche Verlauf der meisten primären Immundefekte zeigt, dass die Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung von Organschäden und von chronischen Infektionen haben.

Im **Rahmen der Überarbeitung wurde im Jahr 2016** das Evidenzniveau der Leitlinie überprüft. Da weiterhin keine randomisierten, kontrollierten Studien zu den Fragen der Leitlinie zu identifizieren waren, verblieb das Evidenzniveau auf Stufe III. Innerhalb der Autorengruppen wurden folgende neue Schlüsselfragen identifiziert:

1. **Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten**
2. **Neugeborenen-Screening auf Vorliegen eines primären Immundefekts**

Alte und neue Schlüsselfragen der Leitlinie wurden mittels **systematischer Literaturrecherche** ohne Evidenzbewertung wie folgt überarbeitet:

1. Identifizierung von relevanten Themenkomplexen innerhalb der Leitlinie
2. Erweiterte Literatursuche über Pubmed
3. Evaluierung der Ergebnisse auf „Abstractniveau“ (=Lesen des Abstracts)  
Hierbei wurden folgende Artikel von einer Weiterevaluierung ausgeschlossen:
  - Ausschließlich therapeutische Richtlinien/ Empfehlungen
  - Artikel, die sich auf sekundäre Immundefekte beziehen
  - Artikel ohne diagnostische oder Betreuungsaspekte von PID Patienten
  - Artikel in anderen Sprachen als English oder Deutsch
  - Unvollständige Artikel (z.B. nur Abstrakt zugänglich)
  - Detaillierte Phänotypbeschreibungen seltener Immundefekte sofern sie nicht als gesonderte Referenz oder typisches Beispiel z.B. in Tabellen etc. verwendet wurden.
4. Evaluierung der Ergebnisse auf „Paperniveau“ (=Lesen des Papers)

5. Einarbeitung der relevanten Ergebnisse in die Langfassung der Leitlinie (Erstversion, anschließend Zirkulation innerhalb der Autorengruppe)
6. Reduzierung der Zitate im Rahmen der wiederholten Manuskriptüberarbeitung v.a. für die Erstellung der Kurzversion.

### Themenkomplexe/Literatursuche/Bewertung

#### **Thema 1: „Leitlinie, Konsensus, diagnostisches Prozedere,...“ seit 2011**

(= Suche nach aktuellen existierenden Leitlinien Empfehlungen, Konsenserklärungen, Reviews die sich mit diagnostischen Aspekten befassen, sowie auch von Studien oder Fallbeschreibungen, die für die Schlüsselfragen relevante Informationen enthalten)

Query	Items found
Search ((primary immunodeficiency*) AND (((guideline*[TIAB] OR recommendation*[TIAB] OR consensus[TIAB] OR standard*[TIAB] OR „position paper“ [TIAB] OR „clinical pathway*“ [TIAB] OR „clinical protocol*“ [TIAB] OR „good clinical practice“ [TIAB]))) AND ("2011/12/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	<a href="#">89</a>

#### **Evaluierung Paperniveau: 38**

Zitiert wurden Artikel, wenn sie inhaltlich relevant für die LL erschienen, z.B. neue Erkenntnisse oder Evidenz für oder gegen LL-Inhalte enthielten.

#### **Thema 2: Inzidenz und Prävalenz seit 2011**

(=Suche nach Studien, die sich inhaltlich mit diagnostischem Prozedere beschäftigen bzw. Daten zur Prävalenz oder Inzidenz von primären Immundefekten beinhalten).

Query	Items found
Search ((primary immunodeficiency [Ti] AND (incidence [Tiab] OR prevalence [Tiab]))) AND ("2011/12/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	<a href="#">43</a>

#### **Evaluierung Paperniveau: 26**

Nur Artikel, die neue Aspekte, aktualisierte Prävalenz/Inzidenzdaten beinhalteten oder sich konkret auf die Schlüsselfragen beziehen, wurden zitiert.

#### **Thema 3: Warnzeichen/Manifestationen primärer Immundefekte seit 2011**

(=Suche nach Studien, die sich inhaltlich mit Warnzeichen oder typischen Manifestationen von primären Immundefekten beschäftigen).

Query	Items found
Search (((primary immunodeficiency* [Ti]) AND (warning sign* [Tiab] OR manifestation* [Tiab])) AND ("2011/12/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	<a href="#">51</a>

#### **Evaluierung Paperniveau: 51**

**Zitiert wurden:** Studien, die Evidenz für/gegen LL-Inhalte enthalten; Studien, die sich inhaltlich mit diagnostischem Prozedere beschäftigen bzw. Warnzeichen und Manifestationen von primären Immundefekten abbilden. **Nicht zitiert wurden:** Sehr seltene Manifestationen, die für Deutschland nicht relevant erscheinen (z.B. Dauerausscheidung von Polioimpfvirus, da in Deutschland keine orale Impfung mit

lebendem, abgeschwächtem Poliovirus mehr erfolgt); Reviews ohne neuen Erkenntnisgewinn. Detaillierte Phänotypbeschreibungen sehr seltener Immundefekte sofern sie nicht in Tabellen als Beispiele verwendet wurden.

#### **Thema 4: Genetische Diagnostik von primären Immundefekten**

Search (((primary immunodeficiency*) AND (Genetic* [Tiab] OR genomic* [Tiab] whole exome* [Tiab] OR whole genome* [Tiab] OR sequencing* [Tiab])))	156
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

##### **Evaluierung Paperniveau: 87**

**Zitiert wurden:** Studien, die sich inhaltlich spezifisch mit Stellenwert/Prozedere/Vorteilen/Nachteilen genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten beschäftigen; Entdeckung/Beschreibung neuer genetischer Ursachen von primären Immundefekten nur wenn große Relevanz (z.B. Charakterisierung von Kohorten) oder als einzelne Beispiele in der Langfassung. **Nicht zitiert wurden:** Studien, die für den Fokus der Leitlinie als zu speziell angesehen wurden (z.B. detailliertes Vorgehen bzgl. genetischer Diagnostik, detaillierte Genotypisierung von einzelnen sehr seltenen Immundefekten); Studien mit inhaltlichem Hauptfokus auf anderen Aspekten als der genetischen Diagnostik.

#### **Thema 5: Thema Neugeborenen-Screening für SCID**

Search (((primary immunodeficiency*) AND ((newborn diagnostic*[TIAB] OR newborn screening [TIAB] OR SCID-Screening* [TIAB] OR Newborn-Screening*[TIAB])))))	62
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

##### **Evaluierung Paperniveau: 47**

**Zitiert wurden:** Studien, die sich inhaltlich mit Stellenwert/ Prozedere/ Vorteilen/ Nachteilen des Neugeborenen-Screening bei primären Immundefekten beschäftigen. **Nicht zitiert wurden:** Studien, deren Inhalt für die Leitlinie als nicht relevant bewertet wurde.

Eine ausführliche Fassung mit Vorliegen aller relevanten Literatur zum Thema Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte wurde den Teilnehmern des Konsensusprozesses vor der Tagung im Januar 2017 zugeschickt, um alle Autoren auf den aktuellen Stand zu diesem Thema zu bringen. Im Rahmen der abschließenden Überarbeitung wurde dieses Kapitel noch einmal erheblich gekürzt, u.a. da der Beschluss getroffen wurde, dass dieses Kapitel nur als Ausblick in der Leitlinie enthalten werden sollte. Nach Einführung des geplanten Neugeborenen-Screenings in Deutschland soll dann eine erneute Überarbeitung erfolgen.

#### **Thema 6: Weitere individuelle Suchanfragen zu speziellen Themen:**

- **Diagnostic delay Deutschland/Europe:** PID-Net 2013, ESID-data from 2012
- **Data from ESID register:** latest 2014: data from 2012
- **Susceptibility to infection:**

<a href="#">Add</a> Search susceptibility to infection [tiab] AND ("2011/12701"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	885
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

⇒ **Evaluierung auf Abstractniveau:** Kaum relevante Studien, insbesondere keine neuen Daten zur physiologischen versus pathologischen Infektanfälligkeit.

### 3.2. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Im Rahmen der Überarbeitung wurde die Leitlinie 2016 hinsichtlich Redundanz und Kürzungsmöglichkeiten evaluiert. Von den Koordinatoren der Leitlinie (Dr. Susan Farmand, Prof. Dr. Stephan Ehl) wurde eine überarbeitete Tischvorlage der Leitlinie formuliert, die an die Co-Autoren vor der geplanten Konsensuskonferenz verschickt wurde, um eine konstruktive Auseinandersetzung im Vorfeld der Konferenz zu ermöglichen. Basis der überarbeiteten Version war die systematische Literaturrecherche ohne Evidenzbewertung wie unter 3.1 beschreiben.

Wie auch schon bei der Erstversion wurde der nominale Gruppenprozess als Methodik für die Konsensfindung gewählt. Der nominale Gruppenprozess für die Erstversion fand im April 2011 statt (Moderation Frau Dr. Mucho-Borowski) und für die Überarbeitung im Januar 2017 (Moderation Herr PD Dr. Tobias Weberschock). Die jeweiligen Moderatoren sind von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) (AWMF) als Leitlinienberater zertifiziert. Alle Teilnehmer wurden vor dem Treffen aufgefordert die Kernaussagen hinsichtlich neuer Formulierungen zu evaluieren und ggf. bereits im Vorfeld neue Vorschläge einzureichen.

Der **Ablauf des nominalen Gruppenprozesses** gestaltete sich in Einvernehmen mit den Empfehlungen der AWMF jeweils wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/welchem Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über die Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und über alle inhaltlichen und/oder sprachlichen Alternativen
- Diese Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Neben den inhaltlichen Aussagen wurden vor allem unterschiedliche sprachliche Formulierungen und Gewichtungen der aufgestellten Kernempfehlungen dem Konsensusprozess unterworfen (Klassifikation der Konsensusstärke siehe Tabelle 1). Die unterhalb jeder Kernempfehlung angegebene Konsensusstärke bezieht sich auf die jeweilige Kernempfehlung in der vorliegenden Formulierung.

- **Tabelle 1:** Klassifikation der Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmer

**Folgende zusätzliche Vereinbarungen wurden im Rahmen der Überarbeitung auf der Konferenz vom 20.01.2017 getroffen:**

- Redaktionelle Korrektur wurde auf Susan Farmand und Stephan Ehl und übertragen (starker Konsens)
- Es soll ein einfaches Nutzungsrecht vergeben werden (starker Konsens)
- Der AWMF-Disclaimer soll in der Leitlinie enthalten sein (starker Konsens)
- Das Wort „Kernempfehlung“ soll das bisherige Wort „Kernaussage“ ersetzen (starker Konsens)
- Das Kapitel Neugeborenen-Screening soll nach Einführung in Deutschland überarbeitet werden (starker Konsens)

Die abgestimmten Kernempfehlungen wurden in das überarbeitete Manuskript übernommen. Neben der Langversion wurde mittels redaktioneller Kürzung eine Kurzversion erstellt. Beide Versionen zirkulierten wiederholt unter den Autoren. Im Umlaufverfahren wurde per Email nachfolgend noch festgelegt, dass sich die männliche Form „Arzt“ auf Ärztinnen und Ärzte bezieht und dass der ursprüngliche Titel der Leitlinie auf den neuen Titel *„Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –“* geändert werden sollte.

## **1. Externe Begutachtung und Verabschiedung**

Die Entwicklung der Erstversion der Leitlinie und die in der Leitlinie beschlossenen Kernaussagen wurden in der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) im Mai 2011 sowie im September 2011 auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) dem Vorstand und den Mitgliedern der Fachgesellschaften vorgestellt und verabschiedet. Die zweite Version der Leitlinie wurde als Kurz- und Langversion nach erfolgter Konsensuskonferenz und wiederholter Manuskriptüberarbeitung per Umlaufverfahren von allen Autoren im August 2016 angenommen. Im Rahmen der Manuskriptüberarbeitung wurde das Kapitel *„Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten“* gezielt von Herrn Dr. Klaus Schwarz und Herrn Prof. Kaan Boztug als externe Experten evaluiert. Nach Zustimmung aller Autoren wurden Lang- und Kurzfassung an alle beteiligten Fachgesellschaften, Vereine und Verbände zur offiziellen Verabschiedung verschickt. Darüber hinaus erfolgte keine zusätzliche externe Begutachtung der Leitlinie. Die Publikation der zweiten Version der Leitlinie erfolgte im Oktober 2017.

Es ist weiterhin geplant, die in der Leitlinie aufgestellten Warnzeichen für primäre Immundefekte (s. Kernempfehlung 5) auf ihre Anwendbarkeit und Gültigkeit hin zu testen. Idealerweise soll eine prospektive multizentrische Untersuchung zeigen, welcher Anteil der primären Immundefekte durch die empfohlene Basisdiagnostik erfasst wird.

## **2. Redaktionelle Unabhängigkeit**

Die Erstellung der Erstversion der Leitlinie wurde 2011 von folgenden Fachgesellschaften unterstützt: API, DGfI und DGKJ. Die Überarbeitung der Leitlinie im Jahr 2016 wurde von folgenden Fachgesellschaften und Vereinen finanziell unterstützt: DGKJ, DGfI, DGPI, ProImmun e.V., BVKJ. Die Finanzierung im Rahmen der Überarbeitung wurde v.a. für das Treffen zum nominalen Gruppenprozess im Januar 2017 eingesetzt (Tagung/Raummierte, Reisekosten und Verpflegung der Teilnehmer). Darüber hinaus soll ein Teil auch für die Finanzierung der

Implementierung (Vortragstätigkeit, Druck von Flyern/Postern) genutzt werden. Die Sponsoren hatten keinen direkten Einfluss auf die Inhalte der Leitlinie.

Jedes Mitglied der Leitlinienentwicklungsgruppe hat der Leitlinienkoordinatorin vor der Konsensustagung eine Erklärung über seine Interessenskonflikte abgegeben. Die Interessenskonflikte wurden unmittelbar vor Veröffentlichung der Leitlinie erneut eingeholt.

#### **Der allgemeine Umgang mit Interessenskonflikten war wie folgt:**

1. Erfassung möglicher Interessenskonflikte vor der Konferenz (Eigenangabe der Autoren Formblatt AWMF).
2. Tabellarische Zusammenfassung der Interessenskonflikte.
3. Internetsuche (Koordinatorin): Homepage der angegebenen Firmen: welchen Fokus haben die Firmen?
4. Identifizierung von Firmen mit klarem immundiagnostischen oder immuntherapeutischen Fokus=thematisch relevanter Interessenskonflikt.
5. Erstbewertung durch die Koordinatoren (Farmand/Ehl).
6. Diskussion mit dem Interessenskonfliktbeauftragten (Niehues).
7. Kommunikation des Vorgehens innerhalb der gesamten Autorengruppe.
8. Update bezgl. neuer möglicher Interessenskonflikte kurz vor der Publikation der Leitlinie (Eigenangabe der Autoren)

#### **Ergebnisse/Bewertungskriterien Recherche (Koordinatoren, vor der Konferenz)**

- Nur 6 Autoren haben keinerlei Verbindung zu Pharmafirmen in den letzten 3 Jahren.
- Bei einem Großteil der Autoren mit Verbindungen zu Pharmafirmen haben diese Firmen keinen diagnostischen sondern v.a. einen therapeutischen Fokus. In einer ersten Bewertung wurden Beziehungen zu Firmen mit diagnostischem Fokus schwerwiegender gewertet als mit therapeutischem Fokus.

#### **Ergebnis der Telefonkonferenz Koordinatoren/Interessenskonfliktbeauftragter**

- Obgleich es sich um eine reine Diagnostik-Leitlinie ohne therapeutische Empfehlungen handelt, sehen wir nach gemeinsamer Diskussion auch bei Firmen mit immuntherapeutischem Fokus mögliche Interessenskonflikte, die wir offenlegen/diskutieren möchten.
- Ein Teilnahmeverzicht aller Autoren mit Verbindung zu immundiagnostischen oder immuntherapeutischen Pharmafirmen würde einen Verlust von Expertise bedeuten und die Beschlussfähigkeit der Autorengruppe zu stark minimieren.
- Die Anstellung bei einer Pharmafirma und der Besitz von Fondanteilen an Pharmafirmen werden als gravierender Interessenskonflikt bewertet.
- Autoren mit Verbindungen zu immundiagnostischen Firmen dürfen Abschnitte, die sich auf konkrete diagnostische Maßnahmen beziehen, die von der Firma angeboten werden, nicht mitgestalten.

#### **Angewandte Strategie zur Minimierung von Interessenskonflikten**

1. Systematische Literaturanalyse (Koordinatorin ohne Interessenskonflikte).
2. Interdisziplinäre Autorengruppe.
3. Konsensuskonferenz mit nominalem Gruppenprozess unter externer Moderation.
4. Interessenskonflikte (Liste) und der Bewertungsprozess (s.o.) werden offengelegt.



5. Autoren mit direkter Anstellung bei Pharmafirmen haben bei der Konsensuskonferenz kein Stimmrecht.
6. Autoren mit Verbindungen zu immundiagnostischen Firmen dürfen Themen bei denen es konkret um spezielle Diagnostik der Firma geht, nicht mitgestalten.

**Konkret bedeutete dies:**

1. Konferenzteilnahme aller Autoren möglich
2. Frau Dr. Schulze und Herr Dr. Klock: Konferenzteilnahme ohne Stimmrecht möglich
3. Herr Dr. Stephan Borte: Konferenzteilnahme ohne Stimmrecht zum Thema Neugeborenen-Screening möglich. Keine Bearbeitung des Themas Neugeborenen-Screening.

**Aktualisierung der Interessenskonflikte kurz vor der Veröffentlichung im Oktober 2017:** Alle angegebenen Interessenskonflikte wurden tabellarisch zusammengefasst und sind auf der AWMF-Homepage zu finden.

### **3. Verbreitung und Implementierung**

Die Erstversion der Leitlinie wurde nach der Veröffentlichung auf der AWMF-Homepage im Jahr 2011 in verschiedenen deutschsprachigen Zeitschriften in Auszügen publiziert (z.B. Klinische Pädiatrie, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderärztliche Praxis). Darüber hinaus wurden die Inhalte wiederholt auf verschiedenen überwiegend nationalen Tagungen sowie auch auf regionalen Fortbildungsveranstaltungen vorgestellt. Auf manchen Tagungen wurden die Kernaussagen zusätzlich als Flyer verteilt. Beteiligte Fachgesellschaften und Vereine haben die Leitlinie auf ihrer Homepage verlinkt.

Für die zweite Version der Leitlinie werden ähnliche Implementierungsstrategien angewandt und eine Aktualisierung der Links vorgenommen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt sind bereits mehrere Fortbildungsveranstaltungen in Planung. Um die Anwendung der Leitlinieninhalte zu erleichtern, wurde für die zweite Version der Leitlinie eine praxistaugliche Kurzversion erstellt.

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Empfehlungen in der Leitlinie leicht anwenden lassen. Sie erfordern keine aufwendige Zusatzdiagnostik, und die Kosten der empfohlenen Basisdiagnostik sind gering. Da empfohlen wird, dass die weitere Diagnostik in Absprache mit einem immunologisch erfahrenen Arzt durchgeführt wird oder diese von diesem erfolgt, wird erwartet, dass unnötige Laboruntersuchungen entfallen, Patienten früher diagnostiziert werden und damit Kosten gespart werden. In Deutschland gibt es relativ wenige immunologisch erfahrene Ärzte und Spezialambulanzen für Patienten mit primären Immundefekten. Um den Anwendern der Leitlinie den Kontakt zu immunologisch erfahrenen Ärzten zu vereinfachen, wurde in der Leitlinie auf die Homepages der herausgebenden Fachgesellschaften (API und DGfI) verwiesen. Auf den Homepages sind entsprechende Anlaufstellen genannt. Durch die Leitlinie wird eine höhere Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten erwartet. Dadurch kann sich das Problem ergeben, dass ein höherer Bedarf an spezialisiertem Personal entsteht. Diese neuen Anforderungen können nur auf gesundheitspolitischer Ebene bearbeitet werden.

Über die Meldung von Patienten mit primären Immundefekten in Registern, wie z.B. dem europäischen Register ([www.esid.org](http://www.esid.org)), können ein Anstieg der Patientenzahl sowie Daten zur Erkrankung und Therapie erfasst werden. Damit werden orientierend die Auswirkungen der Leitlinie für Deutschland messbar.

#### **4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die zweite Version der Leitlinie vom Oktober 2017 hat eine Gültigkeit von 3 Jahren. Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie sind Frau Dr. Susan Farmand und Herr Prof. Stephan Ehl. Es werden alle Teilnehmer des Konsensprozesses kontaktiert und auf zu aktualisierende Bereiche der Leitlinie angesprochen werden. Wenn nötig, werden die Aktualisierungen in einem weiteren Treffen der Teilnehmer diskutiert und abgestimmt. Darüber hinaus wird nach Einführung des Neugeborenen-Screenings auf primäre Immundefekte eine Überarbeitung der Leitlinie zu diesem Thema erfolgen.