

Zu Viviane Knerr et al. Die ESID-Online-Datenbank für primäre Immundefekte

Längst ist die Speicherung von Informationen in Datenbanksysteme aus Gesundheitswesen und Wissenschaft nicht mehr wegzudenken. Sie sind zentrale Instrumente, deren Nutzen in der Verfügbarkeit und Vollständigkeit strukturierter Daten besteht. Man verspricht sich eine effiziente Sammlung und Nutzung der Daten, die letztlich dem Patienten zugutekommen soll.

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Konzeption von Datenbanksystemen, wie etwa lokale Datenbanken in einzelnen Zentren, nationale Datenbanken, die Zentren miteinander vernetzen, oder internationale Datenbanken, bei denen mittlerweile kein Weg mehr an den Möglichkeiten des Internets vorbeiführt. Insbesondere bei Online-Systemen ist das Thema Datensicherheit stets von großer Bedeutung.

In Großbritannien entstand seit 1992 eine Datenbank für Mukoviszidose, die mittlerweile 7 000 von geschätzten 7 500 Patienten führt (<http://www.cystic-fibrosis.org.uk/>). Eine in der Schweiz etablierte HIV-Datenbank trägt seit 1988 zu verbesserter HIV-For-

schung bei und hat seitdem weit über 500 Publikationen und wissenschaftliche Beiträge hervorgebracht (<http://www.shcs.ch/index.html>). Diese Beispiele geben bereits einen Eindruck von dem potentiellen Nutzen für die Wissenschaft und von der Dynamik, die ein solcher Datenpool in der Forschung generiert.

Die Zeitschrift *Medizinische Klinik* möchte diesen Entwicklungen Rechnung tragen. Beispielhaft soll ein neues und innovatives System vorgestellt werden. Darüber hinaus kann bereits von ersten Analysen mit Blick auf Deutschland und Europa berichtet werden.

Es handelt sich um eine europäische Forschungs- und Patientendatenbank für primäre Immundefekte. Diese Datenbank wird seit 2004 von der European Society for Immunodeficiencies (ESID) mit Unterstützung der Europäischen Union und einiger pharmazeutischer Unternehmen geführt. Ziel ist die Verbesserung von Diagnose, Klassifikation, Prognose und Therapie primärer Immundefekte. Da primäre Immundefekte zu den seltenen Erkrankungen zählen, ist internationale Ko-

operation hier geradezu unerlässlich, um relevante Fälle trotz ihrer Seltenheit aufzufindig machen und so die Forschung vorantreiben sowie den wissenschaftlichen Dialog erleichtern zu können.

Die Europäische Union hat die Notwendigkeit eines solchen Systems erkannt und den Aufbau einer passwortgeschützten Online-Datenbank im 6. Rahmenprogramm gefördert (EURO-POLICY-PID). Der Fortschritt dieses Langzeitprojekts innerhalb der vergangenen Jahre ermöglicht jetzt die Analyse erster Ergebnisse, auch mit Blick auf Deutschland.

Dennoch ist der Nutzen einer Datenbank nur dann gegeben, wenn sie von Menschen gepflegt wird, und dieser unerlässliche Zeit- und Arbeitsaufwand stellt Kuratoren oft vor grundlegende Probleme, die häufig nur durch großen Einsatz der beteiligten Ärzte und Dokumentare sowie mit Hilfe zusätzlicher finanzieller Mittel gelöst werden können.

Johannes Köbberling, Wuppertal,
Bodo Grimbacher, Freiburg

ORIGINALARBEIT

Die ESID-Online-Datenbank für primäre Immundefekte

Erste Analysen mit Blick auf Deutschland und Europa

Viviane Knerl^{1,2}, Benjamin Gathmann¹, Anne-Marie Eades-Perner¹, Gerhard Kindle¹, Bodo Grimbacher¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Methodik:** Gefördert im 6. Rahmenprogramm der Europäischen Union und von der pharmazeutischen Industrie, hat die ESID-Online-Datenbank für primäre Immundefekte (PIDs) in den vergangenen 4 Jahren Daten von 7 047 Patienten mit primären Immundefekten in 30 Ländern zusammengetragen. Das System ist von Benutzern in registrierten Dokumentationszentren über ein persönliches Log-in zu erreichen. Hierfür reicht ein gängiger Internetbrowser aus. Das System umfasst einen gemeinsamen Kerndatensatz für 212 unterschiedliche PIDs sowie detaillierte krankheitsspezifische Datenmodelle für 33 PIDs und bietet sich damit für internationale Studien an.

□ **Ergebnisse:** Erste Analysen vorliegender Daten aus den Bereichen Therapie und Lebensqualität haben ergeben, dass 42% der dokumentierten lebenden Patienten Immunglobulinerersatztherapie erhalten, 76% hiervon intravenös (IVIG) und 23% subkutan (SCIG). In Deutschland liegt der Anteil von SCIG-Therapien mit 54% bedeutend höher. Betrachtet man die große Kohorte an Patienten mit variablem humoralem Immundefekt (CVID), so stellt sich heraus, dass Patienten unter SCIG durchschnittlich weniger Fehltag bei der Arbeit/in der Schule haben und weniger oft hospitalisiert sind als Patienten unter IVIG-Therapie.

□ **Schlussfolgerung:** Die europaweite Akzeptanz des neuen Systems hat sich positiv entwickelt, und die Datenbank hat einen Standard erreicht, der es erlaubt, umfassende Studien zu lancieren. Mit 551 Patienten stellt Deutschland bislang nur 7,81% der dokumentierten Patienten. Dies ist auf den Zeitmangel bei Ärzten und medizinischem Personal sowie auf langwierige Prozesse zur Erlangung eines Ethikvotums zurückzuführen.

Schlüsselwörter: Online-Datenbank · Register · Primärer Immundefekt · ESID · Klinische Studien

Med Klin 2008;103:620–7.
DOI 10.1007/s00063-008-1100-5

ABSTRACT

The ESID Online Database for Primary Immunodeficiencies. First Analyses with Regard to Germany and Europe

□ **Background and Methods:** Over the past 3 years, with support by the European Union within the 6th Framework Programme and by the pharmaceutical industry, the ESID Online Database has collected data from 7,047 patients with primary immunodeficiencies (PIDs) in 30 countries. The system

Primäre Immundefekte (PIDs) sind seltene Erkrankungen, denen angeborene Störungen des Immunsystems zugrunde liegen, die zu verstärkter Infektanfälligkeit führen. Die Forschung unterscheidet derzeit 209 Erkrankungen, wobei der genetische Defekt bisher bei 110 Entitäten bekannt ist.

Die Prävalenz einzelner PIDs variiert stark [1] und konnte für die Gesamtbevölkerung bislang nur unzulänglich ermittelt werden, da keine umfassende Dokumentation vorlag. Schätzungen stützen sich auf nationale Register, wie sie beispielsweise in Norwegen [2], den USA [3], Australien [4], Spanien [5], der Schweiz [6] oder Schweden [7] angelegt wurden. Die Häufigkeit variiert zwischen 1 : 500 für die selektive IgA-Defizienz [8] bis zu 1 : 30 000–70 000 für schwere kombinierte Immundefekte [6] und < 1 : 1 000 000 für sehr seltene PIDs wie das Hyper-IgE-Syndrom, wobei wegen der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität der Symptome in der Regel 5 Jahre bis zur Diagnose vergehen [9–11].

Die Ausprägung des Phänotyps von PIDs wird nicht allein durch den Genotyp bestimmt. Vielmehr führt eine Kombination des molekularen Defekts mit weiteren endogenen Modifikatoren und exogenen Faktoren zu dessen unterschiedlicher Ausprägung [12–14]. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen können durch eine kombinierte Analyse molekularer Informationen und des klinischen Phänotyps erstellt werden. Hierfür ist jedoch eine regelmäßige und langfristige Datensammlung unerlässlich.

Zudem betreffen die meisten Zentren wegen der niedrigen Prävalenz nur wenige Patienten mit angeborenen Immundefekten, was die Diagnose und das Therapiemanagement erschwert. Daher können ausreichende Patientenzahlen für die Forschung nur durch internationale Zusammenarbeit erreicht werden.

¹ Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinik Freiburg,

² derzeit Department of Immunology and Molecular Pathology, Royal Free Hospital, University College London, UK.

is available via a standard internet browser for users in registered documenting centers with their personal login. It comprises a common core dataset for 212 PIDs and large disease-specific data models for 33 diseases. These can be used for international studies on these cohorts.

□ **Results:** First analyses on the Therapy and Quality of Life section have shown that 42% of the registered living patients receive immunoglobulin replacement therapy. 76% of these receive intravenous immunoglobulins (IVIG), whereas 23% use the subcutaneous method of application (SCIG). In Germany, compared to the European figures, SCIG therapy is much more common, reaching 54%, whereas 46% of the patients receive IVIG. When analyzing the large cohort of patients with common variable immunodeficiency (CVID), patients on SCIG have less sick days and less days in hospital per year than those on IVIG.

□ **Conclusion:** The acceptance of this new online system within Europe has been positive over the last few years and the database has now reached a state where it can be the basis for extensive international studies. However, with 551 patients, Germany only contributes 7.81% of the entered datasets. This is mainly due to a lack of time and manpower in the documenting centers and to time-consuming procedures for ethics approval.

Key Words: Online database · Registry · Primary immunodeficiency · ESID · Clinical studies

Med Klin 2008;103:620-7.
DOI 10.1007/s00063-008-1100-5

Vor diesem Hintergrund haben sich europäische Immunologen in der European Society for Immunodeficiencies (ESID, <http://www.esid.org>) zusammengeschlossen, um die Forschung über Ursachen, Mechanismen und Therapie von Immundefekten voranzubringen. 1994 rief die ESID eine erste Datenbank ins Leben, in der Daten von 9 707 Patienten aus 26 europäischen Staaten zusammengetragen wurden [15] – ein erster Schritt zu einer soliden Grundlage für europaweite PID-Forschung, besonders für klinische Studien. Es zeigten sich jedoch gewisse Defizite, da diese Datenbank zentral in Stockholm, Schweden, geführt wurde. Dokumentationszentren schickten Daten an den dortigen Koordinator, der diese dann in die Datenbank eingab. Es konnten keine Folgedaten dokumentiert werden, und die Datenbank brachte den behandelnden Ärzten keinen direkten Nutzen. Eine Analyse konnte zwar beantragt werden, aber die Zentren hatten keinen direkten Zugriff auf die Daten.

Angesichts dieser Defizite entschied sich die ESID für die Entwicklung einer neuen Datenbank für PIDs. Dieses

neue System ist eine Online-Datenbank, welche die Langzeitdokumentation von Patienten ermöglicht. Dadurch soll sie zur Verbesserung der Diagnose, Klassifikation, Prognose und Therapie von PIDs beitragen, indem Kommunikation und Austausch zwischen Zentren, langfristige Datensammlung und weitreichende genetische und therapeutische Studien ermöglicht werden. Fördermittel der Europäischen Union (EU) im 6. Rahmenprogramm und die Unterstützung plasmaproduzierender pharmazeutischer Unternehmen (<http://www.pptaglobal.org>) machten das Projekt möglich.

Dieser Beitrag präsentiert erste Analysen und erläutert das Potential der Datenbank für die Versorgungsforschung.

Methodik

Systemstruktur

Die zentralen Server der ESID-Online-Datenbank befinden sich im Secure Server Network der Universitätsklinik Freiburg und werden von der

Firewall der Klinik abgesichert. Eine weitere Einrichtung der Uniklinik Freiburg, das Centre for web-based Research and Patient Databases (CwebRD) ist für die kontinuierliche Betreuung und Weiterentwicklung des Systems zuständig.

Die ESID-Datenbank ist per Internetbrowser über die Website <http://www.esid.org> zu erreichen. Guzman et al. beschreiben die komplexe Plattform auf Basis der Java 2 Platform Enterprise Edition (J2EE), die große Datenmengen problemlos verarbeiten kann [16].

Ethik und Datenschutz

Die ESID-Datenbank entspricht den europäischen Richtlinien für „Good Clinical Practice“ (Clinical Trial Directive 2001/20/EC). Eades-Perner et al. kritisieren die Tatsache, dass es in Europa bislang noch kein Standardverfahren zur Beantragung eines länderübergreifenden Ethik- und Datenschutzvotums gibt [17]. Daher müssen alle Zentren derzeit noch vor Ort ein solches Votum auf Grundlage der EU-Direktive 95/46/EC beantragen. Das ESID-System konnte allerdings ein umfassendes Ethikvotum des Innenministeriums Baden-Württemberg erwirken. Diese Unterlagen können den Dokumentationszentren als Referenz für deren lokale Anträge zur Verfügung gestellt werden. Selbstverständlich muss der Patient im Vorfeld sein schriftliches Einverständnis zur Dokumentation seiner Daten geben.

Jedes Dokumentationszentrum unterzeichnet zunächst einen Vertrag mit ESID. Der Zugriff auf die Datenbank erfolgt über Benutzernamen und persönliche Passwörter.

Grundsätzlich kann jedes Zentrum nur Daten seiner eigenen Patienten einsehen. Für zentrenübergreifende Studien können die jeweiligen Zentren aber vereinbaren, ihre Daten mit einem oder mehreren anderen Zentren zu teilen. In diesem Fall werden alle identifizierenden Informationen unterdrückt. Bisher haben sich 75 Zentren in 30 Ländern zur Dokumentation angemeldet (199 mit Subzentren von nationalen Netzwerken). Daten aus vier bereits zuvor bestehenden Datenbanken werden fortlaufend elektronisch importiert: der italienischen na-

ORIGINALARBEIT

tionalen Datenbank der Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP), Koordinator Dr. A. Plebani [18], dem europäischen CVID-Register von Prof. Dr. L. Hammarström, Schweden, sowie der Datenbank des britischen Zentrums für schwere Immundefekte (Great Ormond Street Hospital, London, UK, Dr. Graham Davies) und des Newcastle General Hospital, Prof. Dr. Andrew Cant.

Datenbankstruktur

Die ESID-Datenbank für PIDs besteht aus 212 krankheitsspezifischen Unterregistern, die in acht Haupt- und 68 Unterkategorien zusammengefasst sind. Diese Kategorisierung basiert auf der aktuellen Klassifikation der IUIS (International Union of Immunological Societies) aus dem Jahr 2005 [1]. Alle Unterkategorien umfassen einen Kerndatensatz. Diese 29 Felder erfassen Diagnose, Therapie, Lebensqualität sowie zentrale Laborwerte (Blutbild und Lymphozytenzahl, Immunglobulinwerte und Werte wichtiger Zelloberflächenmarker).

Zusätzlich zu diesem Kerndatensatz wurden bislang für 33 PIDs krankheitsspezifische Datensätze implementiert, beispielsweise für den variablen humoralen Immundefekt (CVID), die X-chromosomal gekoppelte Agammaglobulinämie, den IgA-Mangel, die Ataxia teleangiectatica oder das DiGeorge-Syndrom. Solche erweiterten Datensätze beinhalten Informationen zu Ätiologie, Genetik, Infekten, zusätzlichen Diagnosen, gesammelten Proben, Biopsien und chirurgischen Eingriffen sowie klinische Informationen und Ergebnisse apparativer Untersuchungen.

Es werden fortwährend neue erweiterte Datenmodelle entwickelt, um möglichst detaillierte Analyseplattformen zur Verfügung stellen zu können. Hierzu definieren Expertenteams aus ganz Europa die jeweils relevanten Felder. Die Diagnosekriterien der ESID fließen ebenfalls in die erweiterten Datensätze ein, um auch hier eine Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit zu erreichen.

Ein weiteres Element ist der Health Survey Form 36 (SF36, <http://www.qualitymetric.com>), der für krankheitsspezifische Studien zum Gesundheitszu-

stand genutzt werden kann. Dieser Fragebogen umfasst 36 Fragen zu körperlicher Funktion, körperlicher Rollenerfüllung, emotionaler Rollenerfüllung, sozialer Funktion, Schmerz, psychischem Wohlbefinden, Vitalität und allgemeiner Gesundheitswahrnehmung.

Für eine präzise Auswertung ist es notwendig, standardisierte Daten für die Art der Infekte, der Nebendiagnosen und Komplikationen zu erhalten. Daher bietet die ESID-Datenbank eine Suchfunktion für die Codes der WHO 10th International Classification of Diseases (ICD-10) [19].

Die Datenbank bietet zudem mehrere nützliche Möglichkeiten der Datenausgabe. So lässt sich für jeden Patienten eine Übersicht der Kerndaten ausdrucken, welche in der Patientenakte abgeheftet oder beispielsweise auch dem Patienten zur Information ausgehändigt werden kann. Speziell für Pädiater dürfte die integrierte Funktion zur Generierung von Perzentilenkurven von Interesse sein. Diese werden automatisch aus den Angaben errechnet, die im Kerndatensatz über mehrere Visitedaten hinweg zu Gewicht, Größe und Kopfumfang dokumentiert werden.

Dokumentation

Die Datenbank dient der Langzeitdokumentation. Es ist möglich, für jede Visite eines Patienten ein neues Datum in der Datenbank anzulegen. Wir empfehlen den Zentren, zweimal pro Jahr die Daten ihrer Patienten auf den neuesten Stand zu bringen, mindestens aber einmal im Jahr. Je nach Verfügbarkeit der Informationen im jeweiligen Dokumentationszentrum dauert die Erstdokumentation der Pflichtfelder des Kerndatensatzes ca. 12–15 min, während jede weitere Dokumentation nur schätzungsweise 5 min in Anspruch nimmt.

Bei der Entwicklung stand die Benutzerfreundlichkeit im Vordergrund. Im Gegensatz zu früheren Datenbanken, die mit Papierformularen arbeiteten, welche dann zentral eingegeben wurden, bedient sich dieses System der Online-Technologie. Technische Voraussetzungen sind lediglich ein internetfähiger Computer mit einem gängigen Internetbrowser und gültige Zugangscodes. Diese Technologie er-

möglicht es, die Datenbank jederzeit zu nutzen, beispielsweise bei Anwesenheit des Patienten. Abteilungen oder Zentren, die derzeit noch nicht über Online-Zugang verfügen, können an der Dokumentation teilnehmen, indem sie auf konventionelle Formulare zurückgreifen. Es wird sowohl eine pseudonymisierte als auch eine personalisierte Version der Datenbank angeboten. Letztere arbeitet mit einem Multi-Server-System, bei dem identifizierende Daten getrennt von den krankheitsbezogenen Daten in einer eigenen Datenbank (auf einem anderen Server) gespeichert werden. Informationen von beiden Servern können nur vom autorisierten Nutzer mit dem entsprechenden Log-in zusammengeführt werden. Dieses Konzept wurde von der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze entwickelt [20] und für das ESID-System vom Innenministerium Baden-Württemberg datenschutzrechtlich genehmigt.

Dokumentation von genetischen Mutationen

Die Datenbank bietet für die 106 molekular definierten Entitäten einen Mutation Browser. Es handelt sich hierbei um ein Mehrkomponentensystem, mit dem genetische Daten abgelegt werden können. Dieses Tool wurde in Zusammenarbeit mit dem Institute for Medical Technology (IMT) in Tampere, Finnland, entwickelt. Das IMT beherbergt die IDbases, eine elektronische Bibliothek für Genmutationen bei PID-Patienten [21]. Der Nutzer wird zur Eingabe einer Mutation auf DNA- oder cDNA-Basis für einen bestimmten Patienten automatisch auf die Webseite der IDbases umgeleitet. Die validierte Mutation wird schließlich sowohl in der finnischen Datenbank gespeichert als auch in der ESID-Datenbank dargestellt. Alle ausgetauschten Daten sind verschlüsselt und beinhalten keinerlei Patienteninformationen. Finnland erhält also nur anonyme Daten von ESID.

Datenqualität

Die Datenqualität hängt wesentlich vom dokumentierenden Zentrum ab. Aus diesem Grund schließt ESID nur Verträge mit anerkannten Zentren für

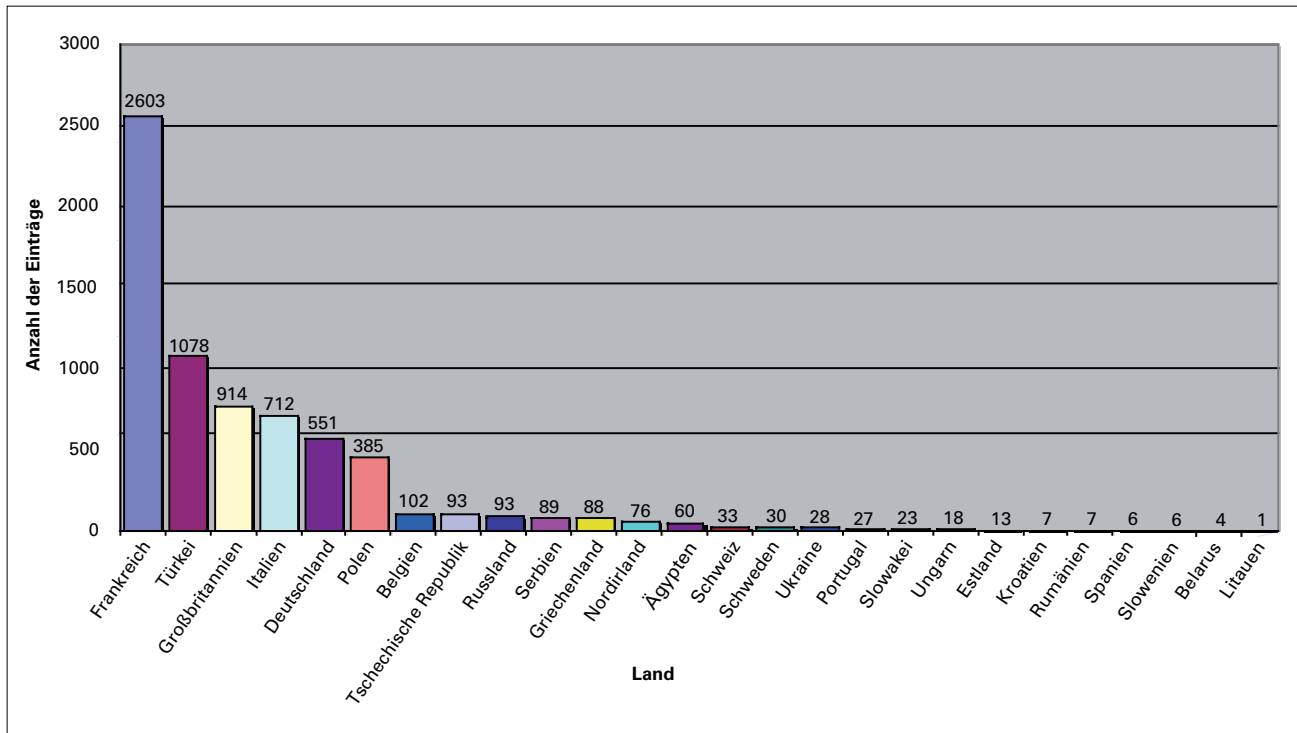


Abbildung 1. Einträge pro teilnehmendes Land bis 26. 8. 2008.

Immundefekte, und alle Passwortanträge müssen vom dortigen Abteilungsleiter gegengezeichnet werden. Die Nutzer sind meist Ärzte und deren Dokumentare. Die ESID-Datenbank-Administratoren bieten regelmäßige Workshops zur Datenbanknutzung an, außerdem stehen Ansprechpartner per E-Mail und Telefon zur Verfügung. Das Monitoring der Daten kann sowohl durch eine Person im Dokumentationszentrum als auch durch den Administrator erfolgen. Zusätzlich beinhaltet die Datenbank qualitätssichernde Elemente und Plausibilitätsprüfungen. Wird die Diagnose eines Patienten revidiert, beispielsweise nachdem ein Gendefekt für eine bestimmte Krankheit entdeckt wurde, kann der Datensatz nachträglich in die korrekte Subregistry verschoben werden. Dem Nutzer ist bewusst, dass die Datenbank auf Langzeitdokumentation ausgerichtet ist und dass die Datensätze hierfür regelmäßig nachgeführt werden müssen. Einen kleinen finanziellen Ausgleich hierfür bietet die jährliche Vergütung von 10 Euro pro Patient bei mindestens einem vollständig neu dokumentierten Kerndatensatz.

Datenanalyse und Studien

Die ESID-Datenbank bietet eine Plattform für unterschiedliche Studien über primäre Immundefekte. Europäische Forscher haben somit die Möglichkeit, länderübergreifend von Fällen mit derselben Diagnose zu erfahren, und können mit den entsprechenden Dokumentationszentren in Kontakt treten. Das Konzept der Datenbank gewährt dem Nutzer aus datenschutzrechtlichen Gründen nur automatischen Zugriff auf die eigenen Patienten. Möchte ein Nutzer jedoch Daten eines anderen Zentrums einsehen, muss dieses Zentrum ausdrücklich zustimmen und sich an die Datenbankadministratoren wenden, um Zugriff für den anfragenden Forscher zu beantragen. Die Datensätze können dann von allen Projektteilnehmern eingesehen und gemeinsam analysiert werden. Kontaktinformationen von anderen Zentren können mit deren Zustimmung von der ESID Registry Working Party bezogen werden. So können auf Grundlage der Datenbank Kooperationen und multizentrische Studien initiiert werden. Die jeweils relevanten Datenbankfelder werden von Steering Committees fest-

gelegt und auf der Benutzeroberfläche farblich unterlegt, so dass sie für den Datenbanknutzer deutlich erkennbar sind. Erste Studien laufen derzeit über CVID, X-chromosomal gekoppelte Agammaglobulinämie, X-chromosomal gekoppelte Thrombozytopenie, DiGeorge-Syndrom und Nijmegen-Breakage-Syndrom. Studien über CD3- γ - (CD3G) und Winged-Helix-nude-Mangel (FOXN1) wurden bereits eingereicht und werden in nächster Zukunft starten. Eine begrenzte Anzahl vordefinierter Fragestellungen steht auch direkt innerhalb der Datenbank zur Verfügung. Momentan werden die Abfragemöglichkeiten weiterentwickelt, so dass der Nutzer in Zukunft umfassendere Fragen an die Datenbank stellen und sofortige Antworten erhalten kann.

Ergebnisse

Die Datenbank ging im Juni 2004 online und zählte bis August 2008 bereits 7 047 Patienten, die von 53 Dokumentationszentren in 30 Ländern eingegeben wurden. Auf der ESID-Website (<http://www.esid.org>) werden regelmäßig aktuelle Zahlen aus der Datenbank veröf-

ORIGINALARBEIT

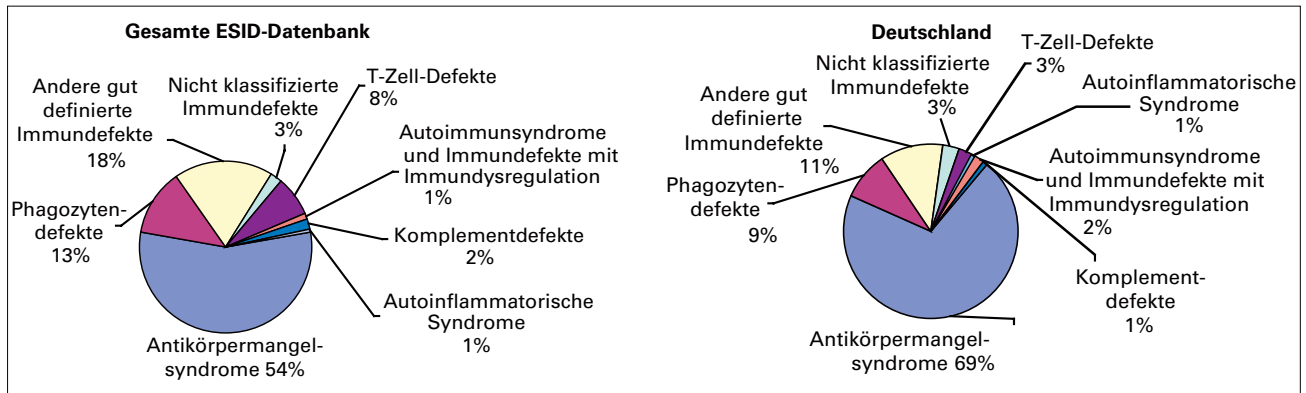


Abbildung 2. Verteilung der Diagnosen auf die Haupt-PID-Kategorien, Stand 26. 8. 2008.

fentlich. Abbildung 1 zeigt, wie sich die Patienten auf die teilnehmenden Länder verteilen. Weitere 22 Zentren haben bereits Verträge unterzeichnet und warten derzeit auf ihr lokales Ethik- und Datenschutzvotum bzw. sammeln Einverständniserklärungen.

Bislang wurden in 146 Subregistries Einträge verzeichnet. Einige davon

spiegeln sehr seltene Erkrankungen wider. Die genaue Anzahl der Diagnosen und deren Verteilung auf die acht Hauptkategorien können Abbildung 2 und Tabelle 1 entnommen werden.

Insgesamt 380 Einträge fallen in Deutschland in die Kategorie Antikörpermangel, wobei CVID mit 244 Einträgen (44,2% der gesamten deutschen

Patienten) die größte Gruppe ist. In Gesamteuropa beträgt die Anzahl an CVID-Patienten bereits 1 449.

Es fällt auf, dass in Deutschland bislang nur neun von zwölf Dokumentationszentren tatsächlich Daten eingeben haben. Mit derzeit 551 Patienten stellt Deutschland nur 7,81% der vorhandenen Patienten.

Tabelle 1. Häufigste Diagnosen in der ESID-Datenbank (nach Genotyp), Stand 26. 8. 2008. ESID: European Society for Immunodeficiencies.

Diagnose	Anzahl (n)	Anteil (%)
Variables humorales Immundefektsyndrom (CVID)	1 448	20,5
IgG-Subklassen-Mangel	503	7,13
Immunglobulin-A-Mangel	471	6,68
X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (BTK)	434	6,16
Ataxia telangiectatica (ATM)	403	5,71
Transiente Hypogammaglobulinämie	304	4,31
DiGeorge-Syndrom	241	3,42
Wiskott-Aldrich-Syndrom mit Mutation in WASP	205	2,9
Andere Hypogammaglobulinämien	199	2,82
Nicht klassifizierte Immundefekte	180	2,55
X-chromosomal vererbte septische Granulomatose	179	2,54
Ig-Klassenwechsel-Defekte und Hyper-IgM-Syndrom mit unbekannter genetischer Ursache	109	1,54
Hyper-IgE-Syndrom	105	1,48
Schwere angeborene Neutropenie	103	1,46
Schwerer kombinierter Immundefekt T- B+ mit unbekannter genetischer Ursache	102	1,44
Septische Granulomatose mit unbekannter genetischer Ursache	98	1,39
Zyklische Neutropenie	90	1,27
CD40-Antigen-Ligand-Mangel (CD154)	86	1,22
Nicht klassifizierte T-Zell-Defekte	85	1,2
Schwachman-Diamond-Syndrom	81	1,14
Hereditäres Angioödem	79	1,12
Kostmann-Syndrom	76	1,07
Agammaglobulinämie mit unbekannter genetischer Ursache	71	1

Im 4. Jahr (1. 7. 2007 bis 30. 6. 2008) wurden für insgesamt 2 703 Patienten Folgedaten zu bestehenden Datensätzen dokumentiert, was 54,9% der am 30. 6. 2007 dokumentierten Patienten entspricht. 323 dieser Folgedatensätze stammen von deutschen Zentren.

Geschlecht und Alter

Die 7 047 Patienten in der Datenbank umfassen 4 287 männliche und 2 753 weibliche Patienten (sieben Patienten ohne Angabe), insgesamt sind 6 371 davon am Leben. 53,64% dieser Patienten sind derzeit < 16 Jahre alt. Die gesamte Altersverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt. 676 registrierte Patienten sind verstorben, oder es liegen keine Angaben über ihren aktuellen Status vor. 19 dieser Patienten kommen aus Deutschland. Das durchschnittliche Sterbealter der Patienten variiert beträchtlich und ist von der Art der PID abhängig (Übersicht in Abbildung 4). Das hohe Sterbealter in Deutschland hängt hauptsächlich damit zusammen, dass dort eine große Anzahl erwachsener Patienten mit Antikörpermangel-syndromen dokumentiert wurde, die eine günstigere Prognose zeigen.

Therapie

Pro Patient können mehrere Therapien dokumentiert werden. Unter anderem werden Anfangs- und Enddatum der Medikation sowie Dosierung und Nebenwirkungen abgefragt. Die Immunglobulinsubstitution ist eine der wichtigsten Behandlungsmethoden und wurde entsprechend auch für 2 680 der lebenden Patienten (42%) dokumentiert. Hiervon erhalten 76% intravenöse Immunglobuline (IVIG), 23% dagegen verwenden die subkutane Methode (SCIG), während eine geringfügige Anzahl von Patienten noch mit dem in Deutschland mittlerweile obsoleten intramuskulären Immunglobulin substituiert wird. In Deutschland erhalten derzeit 320 der registrierten Patienten eine Immunglobulinsubstitution. 46% hiervon bekommen eine IVIG-Therapie, während 54% SCIG erhalten, was deutlich über dem europäischen Durchschnitt liegt. 601 aller dokumentierten Patienten sind zu den schweren Immundefekten zu rechnen und erhielten eine Knochenmarktransplantation.

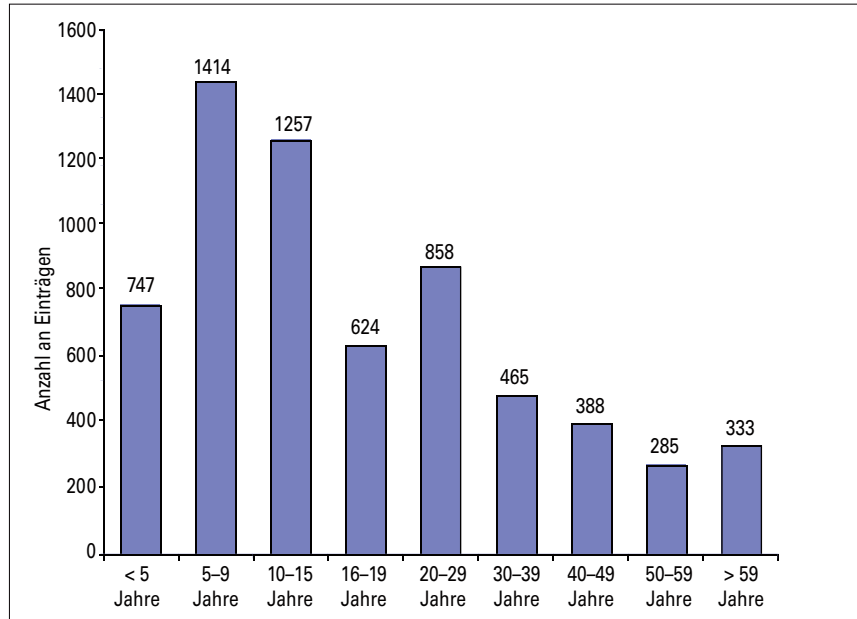


Abbildung 3. Altersverteilung aller lebenden Patienten in der ESID-Datenbank.

Lebensqualität

Eine erste Auswertung des Bereichs Lebensqualität im Zusammenhang mit IVIG- und SCIG-Therapie zeigt, dass von allen dokumentierten CVID-Patienten diejenigen, die mit SCIG substituiert wurden, eine geringere durchschnittliche Anzahl an Fehltagen bei der Arbeit/in der Schule hatten (11,34 Tage) und durchschnittlich 2,76 Tage im

Krankenhaus verbrachten. CVID-Patienten unter IVIG-Ersatztherapie waren dagegen 17,54 Tage krankgeschrieben und 9,31 Tage hospitalisiert (ohne ambulante Aufenthalte zur Immunglobulinsubstitution). In Deutschland veräumten Patienten mit SCIG-Therapie 12,07 Arbeits-/Schultage, unter IVIG waren es 16,98 Tage. Die Krankenhausaufenthalte beliefen sich auf 4,15 Tage (SCIG) bzw. 6,92 Tage (IVIG).

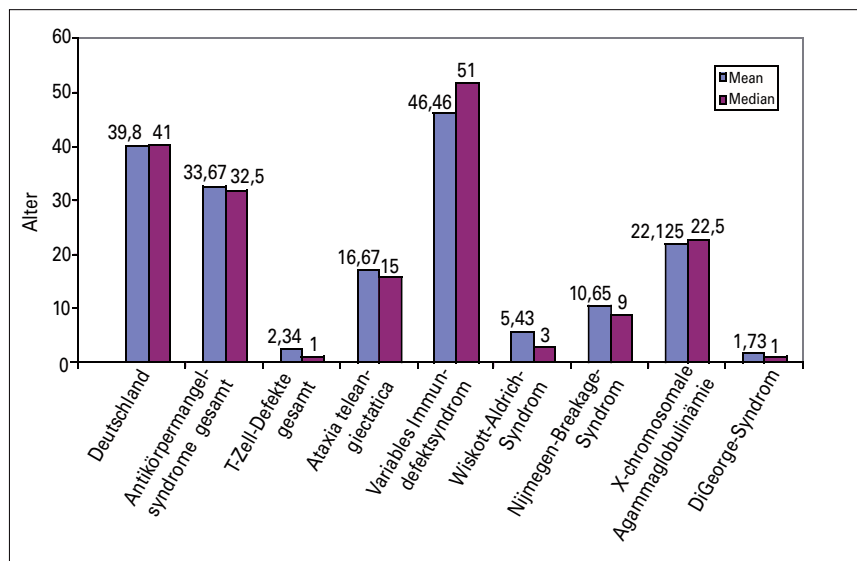


Abbildung 4. Sterbealter von PID-Patienten in Deutschland und in Europa, auszugsweise anhand ausgewählter PIDs.

ORIGINALARBEIT

Mit zunehmender Datenmenge im Bereich Lebensqualität und unter Einbeziehung des oben beschriebenen SF36 ist davon auszugehen, dass in Zukunft aussagekräftige Ergebnisse zur Effizienz unterschiedlicher Therapien erzielt werden können.

Diagnoseverzögerung

Die durchschnittliche Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung kann aus der Datenbank derzeit auf 3,97 Jahre ermittelt werden (Medianwert 2 Jahre). Im Fall von Antikörpermangelsyndromen beträgt die durchschnittliche Diagnoseverzögerung in Gesamteuropa 5,00 Jahre (Medianwert 2 Jahre) und in Deutschland 7,78 Jahre (Medianwert 3 Jahre). Dieser vergleichsweise hohe Durchschnittswert in Deutschland ist auf die hohe Anzahl dokumentierter erwachsener Patienten mit einem späten Auftreten der Symptome zurückzuführen. Diese Angaben passen gut zu vorausgegangenen Studien, wie beispielsweise von Seymour et al. sowie Blore & Haeney [9, 22], die zwischen 1989 und 2002 in einer britischen Klinik mit einer Kohorte von 87 antikörperdefizienten Patienten eine durchschnittliche Diagnoseverzögerung von 4,4 Jahren errechneten (Medianwert 2 Jahre).

DISKUSSION

In den ersten beiden Jahren wurden etwa 1 000 Patienten pro Jahr dokumentiert. Im Zeitraum zwischen dem 1. 7. 2006 und dem 30. 6. 2007 stieg die Patientenzahl allerdings um 1 874 Patienten an, und es wurden 1 447 Folgesatensätze zu bereits bestehenden Patienten dokumentiert. Im darauffolgenden Jahr, zwischen 1. 7. 2007 und 30. 6. 2008, kamen 2 703 Updates hinzu und die Gesamtpatientenzahl wuchs um 2 126. Während die Zahlen der ersten beiden Jahre nicht darauf schließen ließen, dass die verwendete Online-Technologie die Dokumentation im Vergleich zur traditionellen papierbasierten Dokumentation wesentlich ankurbeln würde, zeichnet sich im 3. und 4. Jahr eine deutliche Steigerung ab. Die Anlaufschwierigkeiten sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass für viele Zentren die Dokumentation

ihrer Patienten Mehrarbeit bedeutet, für die viele Ärzte ihre Freizeit opfern müssten, ungeachtet der verwendeten Methode. Der sprunghafte Anstieg im vergangenen Jahr ist allerdings ein positives Zeichen und lässt sich u.a. auch darauf zurückführen, dass Frankreich die ESID-Plattform für sein nationales Register CEREDIH ausgewählt hat. Die dortigen Dokumentare haben in weniger als 1 Jahr beachtliche Patientenzahlen dokumentiert.

Weitere Gründe für den vergleichsweise langsamen Anstieg der Patientenzahlen in anderen Ländern und Zentren sind die Anforderungen der Ethik- und Datenschutzkomitees. Wir gehen davon aus, dass mehr und schneller dokumentiert werden wird, sobald mehr Dokumentationszentren die notwendigen Zertifikate erhalten haben. Leider handelt es sich bei der Antragstellung oft um eine sehr zeit- und arbeitsintensive, wenn auch notwendige bürokratische Prozedur. Daher wäre eine zentrale europäische Ethikkommission in Brüssel, Belgien, wünschenswert. Ein einziges übergreifendes Ethik-/Datenschutzvotum sollte für eine europäische Datenbank innerhalb der EU genügen. Es sollte dann ausreichen, die lokalen Komitees über die Teilnahme zu informieren.

Es fällt auf, dass in Deutschland bislang nur neun Dokumentationszentren tatsächlich Daten eingegeben haben. Deutschland stellt derzeit nur 7,81% der vorhandenen dokumentierten Patienten. Während Frankreich mit einer Einwohnerzahl von knapp 63 Mio. bereits 2 603 Patienten dokumentiert hat, wurden in Deutschland bei einer Bevölkerung von 82 Mio. bislang nur 551 Patienten dokumentiert. Diese bedauerlich niedrige Zahl scheint mehrere Ursachen zu haben. Die meisten Zentren geben an, dass Zeit- und Personalangel ein Haupthindernis seien. Neben Patientenversorgung und ständig wachsenden bürokratischen Aufgaben bliebe oft wenig Zeit, Daten einzugeben. Hierzu muss zu bedenken gegeben werden, dass besonders die personalisierte Version der ESID-Online-Datenbank leicht zeitnah vor Ort verwendet werden kann, ähnlich einer elektronischen Krankenakte. Die Eingabe des Kerndatensatzes dauert ungefähr 5 min, sobald der Patient einmal angelegt wurde. Weitere Hürden sind

auch in Deutschland die Ethik- und Datenschutzanträge, deren Einreichung und Bearbeitung oft lange dauern. Hier können Referenzunterlagen hilfreich sein, die vom Datenbankteam in Freiburg zur Verfügung gestellt werden.

Die bisherige Verteilung der Datenmengen auf die teilnehmenden europäischen Staaten legt den Schluss nahe, dass nationale Netzwerke die Dokumentation ankurbeln. Prominentes Beispiel ist Frankreich, das das ESID-System für die nationale PID-Datenbank und umfassende Studien nutzt. Durch entsprechendes Funding konnten drei Dokumentare eingestellt werden, die alle französischen Patienten dokumentieren. Ein ähnliches Modell soll in Kürze in Großbritannien umgesetzt werden. Italien, Polen und Belgien sind weitere Beispiele für nationale Netzwerke. Es wäre wünschenswert, dass sich noch mehr deutsche PID-Zentren engagieren, um auch in unserem Land eine umfassende und flächendeckende Dokumentation zu erreichen und die Möglichkeit zu wahren, an internationaler Forschung auf Basis der ESID-Datenbank teilzunehmen.

Insgesamt wurde der Wechsel von einer konventionellen Dokumentation mit Papierformularen zur Online-Dokumentation gut angenommen. In dieser Möglichkeit sehen wir langfristig großes Potential. Erste Analysen haben dennoch ergeben, dass nicht alle Felder vorschriftsmäßig ausgefüllt wurden. Beispielsweise ergab die Auswertung der Immunglobulinsubstitution, dass bei 33 von 7 047 Patienten nicht angegeben wurde, auf welchem Weg das Immunglobulin verabreicht wurde. Hieraus wird ersichtlich, wie wichtig intensives Monitoring ist. Die Dokumentationszentren sind selbst für die sorgfältige Dateneingabe verantwortlich, sie werden aber ggf. vom Administrator über unvollständige Datensätze informiert.

Elemente wie die Verwendung der ICD-10-Codes und ESID-Diagnosekriterien sichern wiederum die Datenqualität.

Momentan spiegelt die Datenbank noch nicht das tatsächliche Vorkommen einzelner PIDs wider. Komplementdefekte sind beispielsweise unterrepräsentiert und kommen nur auf 2% der Einträge, wobei sie in der alten Datenbank mit 6% vertreten waren.

Diese Verzerrung wird sich glätten, sobald weitere Zentren hinzukommen und die Dokumentation generell anwächst.

Je größer die Kohorten in der ESID-Online-Datenbank, desto interessanter wird es werden, die Entwicklung von Daten wie z.B. Diagnoseverzögerung zu verfolgen. An dererlei Studien lässt sich der Erfolg messen, mit dem ESID die Aufklärung und Diagnostik in Europa verbessert [23, 24]. Mit Blick auf die Therapie werden Studien von Bedeutung sein, die sich der Daten zur Lebensqualität der Patienten bedienen und auch den SF36-Fragebogen einbeziehen. Derzeit läuft die Entwicklung eines flexiblen Online-Tools zum Berechnen von Statistiken.

Schließlich bleibt anzumerken, dass sich das vorgestellte Datenbanksystem für die Anwendung in zahlreichen unterschiedlichen Fachbereichen anbietet.

Danksagung

Die vollständige Liste der teilnehmenden Dokumentationszentren kann unter <http://www.esid.org/centers.php> eingesehen werden. Dieses Projekt wird von der Europäischen Union Grant # SP23-CT-2005-006411, durch EURO-PADnet HEALTH-F2-2008-201549 und durch die PPTA Europe (<http://www.pptaglobal.org>) unterstützt.

Literatur

1. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al., for the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
2. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20:477-85.
3. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155-69.
4. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:415-23.
5. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, et al. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997;17:333-9.
6. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988;8:479-85.
7. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982;2:86-92.
8. IUIS Scientific Committee. Report on primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1999;118:Suppl 1:1-28.
9. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *J Clin Pathol* 2005;58:546-7.
10. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, et al. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *Q J Med* 2002;95:655-62.
11. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: a perspective. In Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Press, 1999:3-12.
12. Buckley R. Variable phenotypic expression of mutations in genes of the immune system. *J Clin Immunol* 2005;115:2974-6.
13. Janssen R, van Wengen A, Hoeve MA, et al. The same IkappaBalpha mutation in two related individuals leads to completely different clinical syndromes. *J Exp Med* 2004;200:559-68.
14. Maraschio P. Genetic heterogeneity for a Nijmegen breakage-like syndrome. *Clin Genet* 2003;63:283-90.
15. Abedi M. Report from the ESID Registry of Primary Immunodeficiencies. *The Source* 2003; Feb/Mar, 8-9.
16. Guzman D, Veit D, Knerr V, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics* 2007;23:654-5.
17. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007;147:306-12.
18. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al., Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicentre study. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.
19. ICD-10 codes, terms and text. Geneva: World Health Organization, 1992-1994.
20. Reng CM, Debold P, Specker C, et al. Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (MWV), 2006.
21. Piirilä H, Väliäho J, Vihinen M. Immunodeficiency Mutation Databases (IDbases). *Hum Mutat* 2006;27:1200-8.
22. Blore J, Haeney MR. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ* 1989;298:516-7.
23. De Vries E, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centered screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.
24. Sewell WA, Khan S, Dore PC. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol* 2006;145:201-3.

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. Bodo Grimbacher
Abteilung Rheumatologie
und Klinische Immunologie
Universitätsklinik Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Telefon (+49/761) 270-3445
Fax -3531
E-Mail: bodo.grimbacher@uniklinik-freiburg.de