

SCIG en IVIG behandelingen – een vergelijking

Intraveneuze en subcutane immunoglobuline substitutietherapie
Immunoglobulinen worden gebruikt in de behandeling van verscheidene ziekten en voor verschillende indicaties. Veel gebruikte toedieningsroutes zijn:

- Intraveneuze immunoglobuline therapie in het ziekenhuis (IVIG)
- Intraveneuze immunoglobuline therapie thuis (zelf toegediend of door een thuiszorg verpleegkundige)
- Subcutane immunoglobuline therapie in het ziekenhuis (SCIG)
- Subcutane immunoglobuline therapie thuis, dagelijks, wekelijks of gefaciliteerd (elke 2 – 4 weken) vaak zelf toegediend

Bij het kiezen van de toedieningsroute dient rekening worden gehouden met een aantal factoren zoals werkzaamheid, dalspiegel, ongewenste bijwerkingen, kwaliteit van leven, voorkeur van patiënt en kostenefficiëntie.

Er zijn onderzoeksgegevens beschikbaar voor het grootste deel van deze aspecten en in het bijzonder voor het gebruik van immunoglobuline substitutietherapie. Aan een flink aantal onderzoeken deden zowel kinderen als volwassenen mee. De observaties die hieronder worden samengevat zijn hoofdzakelijk gebaseerd op een meta-analyse van deze onderzoeken. Deze analyse spoorde alle retrospectieve en prospectieve cohortstudies en gerandomiseerde gecontroleerde studies op uit bekende databases waarin IVIG en SCIG worden vergeleken, zonder beperkingen op datum van publicatie en taal. De meta-analyse omvatte 47 publicaties en 1.028 evalueerbare patiënten (1, 2).

Er zijn minder data die intraveneuze behandeling vergelijken met subcutane behandeling voor secundaire immuundeficiëntie en voor immunomodulerende therapie, maar sommige observaties gelden ook voor deze andere indicaties (3 – 9).

Voor substitutietherapie geldt dat beide toedieningsroutes leiden tot een zelfde effectieve preventie van infecties (10 – 15), waardoor andere factoren, zoals ongewenste bijwerkingen of de individuele behoeften en voorkeuren van de patiënt in overweging kunnen worden genomen. Een enquête onderstreepte de behoefte dat de verschillende behandelopties zoveel mogelijk voldoen aan de individuele behoeften van de patiëntenpopulatie (16 – 17). Het is belangrijk dat beide toedieningsmethoden op bijna elk moment kunnen worden gewisseld. Dit zou geïndiceerd kunnen zijn omdat de individuele behoeften van de patiënt tijdens de behandelperiode zouden kunnen veranderen. Een aantal aspecten die in overweging kunnen worden genomen tijdens het bepalen van de beste toedieningsmethode voor de patiënt zijn:

Effectiviteit

Er is geen duidelijke voorkeur tussen de twee verschillende routes met betrekking tot infectiecontrole

Verscheidene onderzoeken zijn uitgevoerd bij antilichaam-deficiënte pediatrische en volwassen patiënten om de effectiviteit te vergelijken van IVIG en SCIG, gedefinieerd door het aantal infecties en dagen in het ziekenhuis. Hoewel kleinere individuele studies trends hebben aangetoond waarbij de ene toedieningsroute de voorkeur kreeg boven de andere (10 – 14) liet een meta-analyse geen significant verschil zien tussen de twee

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

toedieningsmethodes wat betreft de preventie van infecties (1). Beide toedieningsroutes vertonen dus vergelijkbare werkzaamheid.

Dalspiegel

Vergelijkbare IgG dalspiegels bij patiënten die SCIG of IVIG substitutietherapie ontvangen
In een aantal onderzoeken werden IgG serumspiegels bij IVIG in vergelijking met SCIG toediening geanalyseerd. In sommige studies werden equivalente doseringen immunoglobulinen toegediend (14, 18 – 20) terwijl in andere onderzoeken de US Food and Drug Administration (FDA) eiste dat in de VS werd gecorrigeerd voor vergelijkbare 'areas under the curve' (AUC) zodat rekening wordt gehouden met de farmacokinetische verschillen door maandelijks intraveneuze en wekelijkse subcutane toediening (10, 13, 19). De meeste van deze studies gaven gedurende de stabiele periode iets hogere dalspiegels aan als de immunoglobuline subcutaan werd gegeven (10, 13, 14, 18 – 22). Echter, in een meta-analyse van 31 onderzoeken met 1059 patiënten werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee toedieningsroutes (1). Niettemin is bekend dat SC toediening resulteert in een hoge en stabiele serum IgG spiegel tussen doseringen in (2 – 23), wat de verklaring zou kunnen zijn voor de goede bescherming tegen ernstige infecties. Een recente retrospectieve analyse vergeleek subcutane immunoglobuline therapie die met een spuitpomp werd toegediend met 'manual push' therapie. De gegevens werden verzameld door de medische dossiers te bekijken. De gemiddelde immunoglobulinespiegels waren significant hoger bij de patiënten die de manual push methode gebruikten vergeleken met de pompgebruikers (24, 25).

Adverse Events (Ongewenste Bijwerkingen)

SCIG toediening wordt in verband gebracht met het voorkomen van minder ongewenste bijwerkingen die ook nog minder ernstig zijn.

Omdat immunoglobulinen eiwitten zijn die afkomstig zijn uit het bloed van gezonde donoren zijn ze zelf al immunogeen en zijn ze dus potentiële veroorzakers van systemische ongewenste bijwerkingen; deze kunnen variëren van lichte hoofdpijn of tijdelijke jeuk tot een ernstige niet-IgE-gemedieerde anafylactische reactie. IgE-gemedieerde anafylaxie komt zeer zelden voor en wordt over het algemeen veroorzaakt door hulpstoffen in de producten (26). Verscheidene onderzoeken hebben het risico van ongewenste bijwerkingen vergeleken in patiënten met antilichaam deficiëntie die IVIG of SCIG therapie kregen (10, 12 – 14, 20 – 22, 24, 25, 27 – 29). De meeste van deze studies zagen dat subcutane toediening goed werd verdragen en er alleen milde ongewenste bijwerkingen werden gerapporteerd die zich lokaal beperkten tot de infusieplaats. Bij IVIG toediening leken de systemische ongewenste bijwerkingen – veroorzaakt door een snelle verspreiding van de immunoglobulinen door het hele lichaam – ernstiger te zijn. SCIG is daarom een therapeutisch alternatief voor patiënten met een geschiedenis van IVIG-gerelateerde systemische ongewenste bijwerkingen, inclusief bijwerkingen met anti-IgA antilichamen (21). Patiënten met ernstige systemische ongewenste bijwerkingen met IVIG zouden echter gevoeliger kunnen zijn voor lokale reacties met SCIG (22).

Kwaliteit van Leven

Duidelijke verbeteringen in kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij patiënten die switchten van IVIG in het ziekenhuis naar SCIG thuisbehandeling.

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

Verscheidene onderzoeken waren gericht op de patiënt- en ouder-gerapporteerde (behandel)uitkomst van immunoglobuline therapie, bijvoorbeeld door kwaliteit van leven gerelateerd aan gezondheid (11, 12, 20, 29 - 36). Verschillende veel gebruikte vragenlijsten werden gebruikt om de kwaliteit van leven gegevens te verzamelen; de meest gebruikte vragenlijsten waren de generieke SF-36 (36 vragen), de Child-health Questionnaire, Parental Form (CHQ-P50) (50 vragen) en de Life Quality Index (LQI). Patiënten werden gevraagd om antwoorden te geven op het gebied van comfort, voorkeur, gezinsactiviteiten, onafhankelijkheid, flexibiliteit, lichamelijke pijn, gebruikersgemak, emotioneel welbevinden, impact op ouders en verantwoordelijkheid voor hun gezondheid. Alle onderzoeken en analyses toonden een duidelijke verbetering aan in de kwaliteit van leven, gezondheidsbeleving en behandeltevredenheid bij patiënten die thuis SCIG behandeling ondergingen. Naast meer gezinsactiviteiten vanwege de flexibele behandeling, minder verzuim van werk of school en minder lichamelijke pijn gaven patiënten aan dat ze zich 'empowered' voelden en verantwoordelijk voor hun eigen gezondheid. SCIG zelf-toediening thuis was makkelijk aan te leren en werd flexibel genoeg gevonden om probleemloos in te passen in het dagelijks leven. Patiënten die zichzelf al IVIG thuisbehandeling gaven en die switchten naar zelf thuis toegediende SCIG therapie met dezelfde dosering lieten echter geen significante verbetering zien in vragenlijsten over kwaliteit van leven gerelateerd aan gezondheid; wellicht zijn zij al tevreden met de behandel locatie (33). Interessant is dat een significante verbetering in de gezondheid bij deze patiënten werd gerapporteerd toen ze switchten van IVIG thuisbehandeling naar SCIG thuisbehandeling (32). Sommige patiënten gaven er de voorkeur aan om IVIG in het ziekenhuis te blijven krijgen (37).

Kosten (SCIG thuis en IVIG in het ziekenhuis)

Economisch perspectief: thuis-toegediende SCIG substitutietherapie is goedkoper dan IVIG Levenslange immunoglobuline behandeling is duur. Om de financiële last voor de gezondheidszorg te meten zijn er berekeningen gemaakt om de geschatte kosten van de verschillende toedieningsroutes te vergelijken (29, 38 - 43). Bij een directe vergelijking van de kosten van SCIG versus IVIG dienen bijvoorbeeld, afgezien van andere factoren, de volgende variabelen in beschouwing te worden genomen:

1. Wijze van toediening (subcutaan met een spuitpomp of een manual push zonder pomp)
2. Intraveneuze toediening in het ziekenhuis of thuis
3. Aangepaste tarieven voor intraveneuze producten en medische hulpmiddelen voor grootverbruikers (ziekenhuis)
4. De noodzaak om medische apparatuur zoals infuuspompen per patiënt aan te schaffen (thuisbehandeling) versus aanschaf voor meerdere patiënten (ziekenhuistoediening)
5. Verzuim van werk of school gedurende IVIG behandeling in het ziekenhuis

In één studie, waarin een directe vergelijking werd gemaakt tussen de verschillende toedieningsroutes (IVIG thuis, IVIG toegediend in het ziekenhuis en SCIG thuis), bleek de meest kostenbesparende route de thuis toegediende IVIG te zijn (38). In andere studies was SCIG thuis meer kostenbesparend dan IVIG toegediend in het ziekenhuis of thuis (29, 39 - 42). Een recente studie toonde aan dat SCIG thuis toegediend via manual push meer kostenbesparend was dan IVIG in het ziekenhuis (43). In het algemeen lijkt het dat, hoewel de individuele studies moeilijk met elkaar te vergelijken zijn, de

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

toedieningsroutes thuis meestal de meest kostenbesparend zijn voor de zorg en ook de kosten verlaagt voor patiënten/gezinnen (44).

TOEDIENINGSROUTE		
Subcutaan	Effectiviteit	<ul style="list-style-type: none"> • vergelijkbaar met IVIG
	Dalspiegel	<ul style="list-style-type: none"> • Stabiele serum IgG spiegels tussen infusies (vaak één maal per week)
	Ongewenste Bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> • Erg laag risico op systemische ongewenste bijwerkingen • Wordt geassocieerd met vaak voorkomende lokale reacties in het begin (mild en verdwijnen meestal na verloop van tijd)
	Kwaliteit van Leven	<ul style="list-style-type: none"> • Vergroting van flexibiliteit en activiteit • Kan thuis worden uitgevoerd • Een betere gezondheidsbeleving en grotere verantwoordelijkheid voor de eigen gezondheid • Verminderd verzuim van werk/school vanwege behandeling • Minder lichamelijk pijn • Minder tijd nodig voor een infuus, maar een hogere frequentie van infusies • Maandelijkse toediening en grotere hoeveelheden zijn mogelijk met gefaciliteerde SCIG: een dosis hyaluronidase wordt toegediend voorafgaand aan het immunoglobuline product
	Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • Hogere kosten bij toediening in het ziekenhuis • Lagere kosten bij toediening thuis • Het wordt echter in verband gebracht met een verlaging van de kosten in vergelijking met IVIG behandeling in het ziekenhuis of thuis
	Andere criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Geen veneuze toegang nodig • Eenvoudige behandelcontrole (dalspiegels) • Noodzaak van training van subcutane toediening en begrip van de procedure
Intraveneus	Effectiviteit	<ul style="list-style-type: none"> • Vergelijkbaar met SCIG
	Dalspiegels	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma IgG spiegels schommelen flink gedurende een behandelcyclus: na een piek kort na de infusie dalen de plasma IgG spiegels totdat de dalspiegel wordt bereikt vlak voor de volgende infusie
	Ongewenste Bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> • Wordt in verband gebracht met een risico op ernstige ongewenste bijwerkingen • Meer matige ongewenste bijwerkingen (bijvoorbeeld hoofdpijn, koorts, misselijkheid, rugpijn)
	Kwaliteit van	<ul style="list-style-type: none"> • Minder frequente toediening dan bij SCIG is

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

	Leven	<p>vaak voldoende</p> <ul style="list-style-type: none">• Mogelijkheid om hoge doseringen in een relatief korte tijd toe te dienen• Thuisbehandeling is in sommige landen mogelijk
	Kosten	<ul style="list-style-type: none">• Hogere kosten bij toediening in het ziekenhuis• Lagere kosten bij thuisbehandeling
	Andere criteria	<ul style="list-style-type: none">• Snelle biologische beschikbaarheid• Eenvoudige behandelcontrole (dalspiegels)• Noodzaak van training van intraveneuze toediening en begrip van de procedure• Regelmatig direct contact met de zorgverlener

Referenties

1. Abolhassani, H., Sadaghiani, M.S., Aghamohammadi, A., Ochs, H.D. & Rezaei, N. (2012) Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*, **32**(6), 1180-92.
2. Lingman-Framme, J. & Fasth, A. (2013) Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*, **73**(12), 1307-19.
3. Cocito, D., Serra, G., Falcone, Y. & Paolasso, I. (2011) The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst*, **16**(2), 150-2.
4. Cocito, D., Serra, G., Paolasso, I., Barila, D.A., Lopiano, L. & Cattell, L. (2012) Economic and quality of life evaluation of different modalities of immunoglobulin therapy in chronic dysimmune neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **17**(4), 426-428.
5. Eftimov, F., Vermeulen, M., de Haan, R.J., van den Berg, L.H. & van Schaik, I.N. (2009) Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, **14**(2), 93-100.
6. Harbo, T., Andersen, H., Hess, A., Hansen, K., Sindrup, S.H. & Jakobsen, J. (2009) Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*, **16**(5), 631-8.
7. Lazzaro, C., Lopiano, L. & Cocito, D. (2014) Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci*, **35**(7), 1023-34.

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

8. Rajabally, Y.A. (2014) Subcutaneous immunoglobulin therapy for inflammatory neuropathy: current evidence base and future prospects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **85**(6), 631-7.
9. Sundin, M., Nordin, K., Jostemyr, Y. & Winiarski, J. (2012) Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. *Pediatr Transplant*, **16**(8), 866-71.
10. Wasserman, R.L., Melamed, I., Kobrynski, L., Strausbaugh, S.D., Stein, M.R., Sharkhawy, M., Engl, W., Leibl, H., Sobolevsky, L., Gelmont, D., Schiff, R.I. & Grossman, W.J. (2011) 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*, **31**(3), 323-31.
11. Desai, S.H., Chouksey, A., Poll, J. & Berger, M. (2009) A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*, **124**(4), 854-6.
12. Fasth, A. & Nystrom, J. (2007) Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*, **96**(10), 1474-8.
13. Ochs, H.D., Gupta, S., Kiessling, P., Nicolay, U., Berger, M. & Subcutaneous Ig, G.S.G. (2006) Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, **26**(3), 265-73.
14. Chapel, H.M., Spickett, G.P., Ericson, D., Engl, W., Eibl, M.M. & Bjorkander, J. (2000) The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, **20**(2), 94-100.
15. Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., Bernatowska, E., Bock, A., Carvalho, B.C., Granert, C., Haag, S., Hernandez, D., Kiessling, P., Kus, J., Pons, J., Niehues, T., Schmidt, S., Schulze, I. & Borte, M. (2006) Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*, **26**(2), 177-85.
16. Espanol, T., Prevot, J., Drabwell, J., Sondhi, S. & Olding, L. (2014) Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence*, **8**, 621-9.
17. Jolles, S., Orange, J.S., Gardulf, A., Stein, M.R., Shapiro, R., Borte, M. & Berger, M. (2015) Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, **179**(2), 146-60.
18. Borte, M., Pac, M., Serban, M., Gonzalez-Quevedo, T., Grimbacher, B., Jolles, S., Zenker, O., Neufang-Hueber, J. & Belohradsky, B. (2011) Efficacy and safety of

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

hizentra(R), a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, **31**(5), 752-61.

19. Berger, M., Rojavin, M., Kiessling, P. & Zenker, O. (2011) Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, **139**(2), 133-41.
20. Jolles, S., Bernatowska, E., de Gracia, J., Borte, M., Cristea, V., Peter, H.H., Belohradsky, B.H., Wahn, V., Neufang-Huber, J., Zenker, O. & Grimbacher, B. (2011) Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*, **141**(1), 90-102.
21. Eijkhout, H.W., van den Broek, P.J. & van der Meer, J.W. (2003) Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med*, **61**(6), 213-7.
22. Quinti, I., Soresina, A., Agostini, C., Spadaro, G., Matucci, A., Sfika, I., Martini, H., Borghese, F., Guerra, A., Alessandra, V., Visentini, M., Plebani, A. & Fiorilli, M. (2008) Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol*, **28**(3), 263-7.
23. Gustafson, R., Gardulf, A., Hansen, S., Leibl, H., Engl, W., Linden, M., Muller, A. & Hammarstrom, L. (2008) Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical & Experimental Immunology*, **152**(2), 274-279.
24. Shapiro, R.S. (2013) Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*, **24**(1), 49-53.
25. Shapiro, R.S. (2013) Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *AnnnAllergy Asthma Immunol*, **111**(1), 51-5.
26. Stiehm, E.R. (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*, **27**(3), 171-8.
27. Chouksey, A., Duff, K., Wasserbauer, N. & Berger, M. (2005) Subcutaneous immunoglobulin-g replacement therapy with preparations currently available in the United States for intravenous or intramuscular use: reasons and regimens. *Allergy Asthma Clin Immunol*, **1**(3), 120-30.
28. Gardulf, A., Hammarstrom, L. & Smith, C.I. (1991) Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, **338**(8760), 162-6.

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

29. Gardulf, A., Andersen, V., Bjorkander, J., Ericson, D., Froland, S.S., Gustafson, R., Hammarstrom, L., Jacobsen, M.B., Jonsson, E., Moller, G. & et al. (1995) Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, **345**(8946), 365-9.
30. Gardulf, A., Borte, M., Ochs, H.D., Nicolay, U. & Vivaglobin Clinical Study, G. (2008) Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*, **126**(1), 81-8.
31. Gardulf, A., Nicolay, U., Math, D., Asensio, O., Bernatowska, E., Bock, A., Costa-Carvalho, B.T., Granert, C., Haag, S., Hernandez, D., Kiessling, P., Kus, J., Matamoros, N., Niehues, T., Schmidt, S., Schulze, I. & Borte, M. (2004) Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*, **114**(4), 936-42.
32. Hoffmann, F., Grimbacher, B., Thiel, J., Peter, H.H., Belohradsky, B.H. & Vivaglobin Study, G. (2010) Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*, **15**(6), 238-45.
33. Nicolay, U., Kiessling, P., Berger, M., Gupta, S., Yel, L., Roifman, C.M., Gardulf, A., Eichmann, F., Haag, S., Massion, C. & Ochs, H.D. (2006) Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG selfinfusions at home. *J Clin Immunol*, **26**(1), 65-72.
34. Thepot, S., Malphettes, M., Gardeur, A., Galicier, L., Asli, B., Karlin, L., Gerard, L., Laumont, R., Doize, M.L., Arnulf, B., Fieschi, C., Bengoufa, D. & Oksenhendler, E. (2010) 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*, **30**(4), 602-6.
35. Gardulf, A., Bjorvell, H., Gustafson, R., Hammarstrom, L. & Smith, C. (1993) The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clinical and experimental immunology*, **92**(2), 200.
36. Gardulf, A., Bjorvell, H., Andersen, V., Bjorkander, J., Ericson, D., Froland, S.S., Gustafson, R., Hammarstrom, L., Nystrom, T., Soeberg, B. & et al. (1995) Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs*, **21**(5), 917-27.
37. Berger, M., Murphy, E., Riley, P., Bergman, G.E. & Investigators, V.T. (2010) Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J*, **103**(9), 856-63.

38. Beaute, J., Levy, P., Millet, V., Debre, M., Dudoit, Y., Le Mignot, L., Tajahmady, A., Thomas, C., Suarez, F., Pellier, I., Hermine, O., Aladjidi, N., Mahlaoui, N., Fischer, A. & French, P.I.D.s.g.C. (2010) Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*, **160**(2), 240-5.
39. Ho, C., Membe, S. & Cimon, K. (2008) An overview of subcutaneous vs. intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic analysis. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health HTA*, **36**, 1-8.
40. Berger, M. (2004) Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, **112**(1), 1-7.
41. Hogy, B., Keinecke, H.O. & Borte, M. (2005) Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*, **6**(1), 24-9.
42. Ducruet, T., Levasseur, M.C., Des Roches, A., Kafal, A., Dicaire, R. & Haddad, E. (2013) Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a Canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol*, **131**(2), 585-7 e1-3.
43. Martin, A., Lavoie, L., Goetghebeur, M. & Schellenberg, R. (2013) Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfus Med*, **23**(1), 55-60.
44. Gardulf, A., Moller, G. & Jonsson, E. (1995) A comparison of the patient-borne costs of therapy with gamma globulin given at the hospital or at home. *International journal of technology assessment in health care*, **11**(02), 345-353.