

NIKLAS T. BAERLECKEN UND TORSTEN WITTE, HANNOVER

Immunglobulintherapie bei primären Immundefekten

Immunglobuline können intravenös oder subkutan gegeben werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Talspiegel und der Häufigkeit von Infekten. Die subkutane Applikation hat den Vorteil der geringeren Spiegelschwankung und den Nachteil lokaler Nebenwirkungen. Neue Präparate haben jedoch eine verbesserte lokale Verträglichkeit.

Bei der Immunglobulintherapie handelt es sich um eine zugelassene Therapie der X-chromosomalen Agammaglobulinämie Bruton, der kombinierten Immundefekte bzw. Severe Combined Immundeficiency Syndrome (SCID), des variablen Immundefektsyndroms bzw. Common Variable Immunodeficiency Syndrome (CVID) sowie des Hyper-IgM-Syndroms. Mittels der Immunglobulintherapie konnte die Häufigkeit schwerer Infektionen, wie Pneumonie und Meningitis, signifikant vermindert werden (Busse et al., 2002; Plebani et al., 2002).

HISTORIE

Die Immunglobulinsubstitutionstherapie bei Antikörpermangelsyndromen lässt sich auf Bruton in den 50er Jahre zurückführen, der die erste Immunglobulintherapie bei einem Patienten mit dem nach ihm benannten Morbus Bruton (heutiger Name: X-linked Agammaglobulinemia) durchführte (Bruton et al. 1952).

Zu Beginn wurde die Therapie noch intramuskulär durchgeführt, da die Immunglobuline wegen der alkoholischen Aufreinigung intravenös schwere Nebenwirkungen verursachten. Die Applikation höherer Volumina war allerdings schmerzhaft und es konnten keine suffizienten IgG-Spiegel im Serum erreicht werden, die für eine komplette Protektion gegen Infektionen erforderlich sind. Zudem entwickelten sich bei längerer

Applikation Quecksilbervergiftungen (Smith et al. 1972).

Erst mit den bahnbrechenden Innovationen von Cohn wurde Ende der 70er Jahre mittels der sequentiellen Präzipitation, die die Immunglobulinaufreinigung ohne die Verwendung von Ethanol erlaubte, sowie mit der Entwicklung von konzentrierten monomeren Immunglobulinen die intravenöse Substitution von höheren Mengen an Immunglobulinen möglich. Seit den 80er Jahren wurde die intravenöse Immunglobulinsubstitution zum Standard. Aufgrund der sequentiellen Präzipitation wurde initial zu Beginn der intravenösen Therapie angenommen, dass Krankheitserreger, insbesondere Viren, ebenfalls vom Ig-Konzentrat separiert wären. Allerdings traten in der Folge dennoch Hepatitis C-Infektionen durch kontaminierte Präparate auf. Die Reinigungsschritte bei der Herstellung der Immunglobulinpräparate wurden daher so verändert, dass seit Mitte der 90er Jahre keine Infektionen als Folge einer Immunglobulinsubstitution mehr auftraten (Nydegger 1999).

SUBKUTANE APPLIKATION

In den letzten 20 Jahren gewann die subkutane Applikation gegenüber der intravenösen Substitutionstherapie zunehmend an Bedeutung, da die Konzentration der Immunglobuline in den s.c. Präparaten deutlich erhöht werden

konnte (aktuell bis zu 20%). Die Immunglobulin-Lösungen können seither über ca. 1 Stunde s.c. mit einer Pumpe infundiert werden.

Die subkutane Substitution ermöglichte dem Patienten die häusliche und autonome Therapie und verringerte Fehltag in der Schule oder am Arbeitsplatz. Die Entwicklung innerhalb der letzten 30 Jahre fokussierte sich v.a. auf eine bessere Verträglichkeit sowie die Vermeidung von Infektionserkrankungen.

Wie bei allen Medikamenten, sind auch bei der Ig-Substitution zahlreiche Nebenwirkungen beschrieben. Die Hauptnebenwirkungen sind bzw. waren Infektionen, Thromboembolien und Hämolyse.

INDIKATIONEN

Bei der Agammaglobulinämie resultiert der Mangel an Antikörper aus der fehlenden Reifung der B-Zellen. Diese stellt eine klare Indikation zur Immunglobulintherapie dar. Mittels des Ersatzes der Antikörper kann die Infektneigung deutlich verringert werden, welches sich mehreren Studien anhand der Infektrate, wie Pneumonien, nachgewiesen wurde (Aghamohammadi et al., 2004; Quartier et al., 1999).

Bei der Hypogammaglobulinämie mit defekter Antikörperbildung sowie normaler oder erniedrigter B-Zell-Anzahl kann bei erhöhter Infektneigung eine Immunglobulintherapie erfolgen, deren Wirksamkeit gut belegt ist (Busse et al.,

2002; Cunningham-Rundles et al., 1984; Roifman et al., 1985; Quinti et al., 2007). Bei dem Hyper-IgM-Syndrom finden sich niedrige IgG- und IgA-Spiegel sowie erhöhte IgM-Spiegel, während die B-Zellzahl normalerweise nicht erhöht oder verringert ist. Des Weiteren kann die Bildung von spezifischen Antikörpern verringert sein. Dies stellt ebenfalls eine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar (Levy et al. 1997; Winkelstein et al. 2003). Da meist auch ein zellulärer Immundefekt besteht, reicht die Immunglobulinsubstitution häufig nicht alleine aus. In manchen Fällen kann eine Stammzelltransplantation notwendig sein.

Ein Subklassenmangel der IgG1, IgG2 oder IgG3 mit gleichzeitig bestehender Infektneigung kann ebenfalls eine Indikation zur Immunglobulinsubstitution darstellen (Bernatowska-Matuszkiewicz, Pac et al. 1991; Abdou, Greenwell et al. 2009; Olinder-Nielsen, Granert et al. 2007). Der IgG4-Mangel stellt keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar.

Bei normalen B-Zellzahl und Serum-Immunglobulinspiegel kann trotzdem die Entstehung spezifischer Antikörper beeinträchtigt sein, so dass dies ein spezifischer Antikörpermangel ist. Z.B. kann nach Impfung mit Polysaccharidimpfstoffen kein spezifischer Antikörper in den Folgemonaten gemessen werden. Wenn eine erhöhte Infektneigung und eine fehlende Impfantwort vorliegt, kann eine Substitution begonnen werden.

Die transitorische bzw. vorübergehende Hypogammaglobulinämie im Kindesalter sowie der selektive IgA-Mangel stellen keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar.

WAS SOLLTE VOR BEGINN DER SUBSTITUTION BEACHTET WERDEN

1. Grundlegend für die Substitution von Immunglobulinen ist zunächst die korrekte Diagnose eines Immundefektes.
2. Der Patient sollte zu Beginn aufgeklärt werden, dass die Therapie für das weitere Überleben notwendig ist und die Therapie lebenslang notwendig sein wird.

3. Ferner sollte der Patient darüber informiert werden, dass die Gabe von polyvalenten Immunglobulinen, welches von zahlreichen Blutspendern isoliert wird, ein Risiko für die Übertragung von Erregern, Thromboembolien sowie Allergien besteht. Gemäß der Transfusionsgesetzgebung sollte eine schriftliche Aufklärung erfolgen.

Die Substitution von Immunglobulinen weist bei korrekter Handhabung nur geringe Nebenwirkungen auf. Bei bis zu 10% der Patienten treten bei der i.v. Applikation Schüttelfrost, Blutdruckabfall sowie Fieber und Myalgien auf, die oft durch minimale IgA-Reste in den Immunglobulinlösungen ausgelöst werden (Sundin et al., 1998). Daher sollte die Erstgabe einer i.v. Infusion von Immunglobulinen langsam mit ca. 30 ml/h erfolgen, die Infusionsgeschwindigkeit kann dann ca. alle 30 min um 30 ml/h gesteigert werden. Bei guter Verträglichkeit kann dann die nächste Infusion mit höherer Infusionsgeschwindigkeit begonnen werden. Bei Einhaltung solcher Vorsichtsmaßnahmen wird die Prämedikation von Kortikosteroiden selten erforderlich. Infusionsreaktionen treten bei der s.c. Applikation wegen der langsamen Resorption aus dem Fettgewebe fast nie auf.

Obwohl das Grundprinzip der Immunglobulin-Substitution seit Jahrzehnten unverändert ist, hat sich die praktische Seite der Therapie in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Höhere Konzentrationen der intravenös zu applizierenden Produkte erlauben eine zeitlich verkürzte Applikation bei vergleichbarer Sicherheit (Teschner et al., 2007).

BEGINN UND DOSIERUNG

Grundsätzlich wird intravenös initial mit 0,4-0,8 g/kg Körpergewicht gestartet und mit einer Erhaltungsdosis von 0,4-0,5 g/

Foto: Ramona Pauli, München



Abb. 1 i.v. Applikation eines Immunglobulinpräparates in der Tagesklinik

kg KG alle 2-4 Wochen fortgesetzt. Vor der erneuten Gabe wird der Talspiegel gemessen, welcher 6 g/l nicht unterschreiten sollte. Im späteren Verlauf kann die Therapie individualisiert werden. Wenn nach Beginn der Substitutionstherapie typische Infekte der Atemwege weiter gehäuft auftreten, sollte die IgG-Konzentration im Serum angehoben werden. Wenn über ein Jahr dagegen keine typischen Infekte auftreten, kann die Dosis der Immunglobuline auch reduziert werden. Bislang wurde kein Schwellenwert für den Talspiegel klar definiert, über den hinaus eine noch intensivere Immunglobulinsubstitution keine weitere Abnahme der Pneumonierate bewirken kann.

Die Häufigkeit von Pneumonien mit

einem Talspiegel von 5 g/l war fünfmal so hoch wie bei einem Talspiegel von 10 g/l (Orange et al., 2010). In den kanadischen nationalen Leitlinien wird daher für die Behandlung von Patienten mit einem humoralen Immundefekt bereits ein höherer Talspiegel von 7 g/l empfohlen.

In unserer Ambulanz orientieren wir uns daher nicht alleinig an dem Talspiegel, sondern ebenfalls an der Infektrate, Vorliegen von Immunsuppressiva oder Vorliegen von Bronchiektasien.

In der Regel wird bei einer Umstellung auf eine subkutane Gabe die monatliche Menge an Immunglobulinen auf eine Woche umgerechnet. Bei einer Umstellung der intravenösen auf eine subkutane Applikation werden in Europa in der

Regel monatlich gleiche Immunglobulinmengen gegeben. Die Bioverfügbarkeit der Immunglobuline ist bei der subcutanen Anwendung allerdings nur ca. 62% (Berger et al., 2013), so dass die FDA in den U.S.A vorschreibt, die Monatsdosis an Immunglobulin bei der Umstellung von i.v. auf s.c. um das ca. 1,4fache zu erhöhen.

Sollte die wöchentliche Menge allerdings deutlich über 10-60 ml liegen, wird meist je nach Toleranz die Menge auf 2-4 Einzelgaben verteilt innerhalb der Woche.

INTRAVENÖSE UND SUBKUTANE GABE

Sowohl die intravenöse als auch die subkutane Gabe sind bei den genannten Erkrankungen indiziert und wirksam.

Abdou, N. I., Greenwell, C. A., Mehta, R., et al. (2009). Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 149(3), 267-274.

Aghamohammadi, A., Moin, M., Farhoudi, A., et al. (2004). Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 40(2), 113-118.

Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol* 2013; 33: 984-90.

Bernatowska, E., Madalinski, K., Janowicz, W., et al. (1987). Results of a prospective controlled two-dose crossover study with intravenous immunoglobulin and comparison (retrospective) with plasma treatment. *Clin Immunol Immunopathol*, 43(2), 153-162.

Bernatowska-Matuszkiewicz, E., Pac, M., Skopcynska, H., et al. (1991). Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol*, 85(2), 193-197.

Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* (1952) 9:722-7.

Busse PJ, 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: 1001-4.

Cunningham-Rundles, C., Siegal, F. P., Smithwick, E. M., et al. (1984). Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med*, 101(4), 435-439.

Cunningham-Rundles, C., Smithwick, E. M., Siegal, F. P., et al. (1983). Use of intravenous pH 4.0 treated gamma globulin in humoral immunodeficiency disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 19(3), 201-203.

Cunningham-Rundles, C., Zhou, Z., Mankarious, S., et al. (1993). Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 13(4), 272-278.

Farrugia A, Quinti I. Manufacture of immunoglobulin products for patients with primary antibody deficiencies - the effect of processing conditions on product safety and efficacy. *Frontiers Immunology* doi: 10.3389/fimmu.2014.00665.

Gathmann B et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):116-126.

Levy, J., Espanol-Boren, T., Thomas, C., et al. (1997). Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*, 131(1 Pt 1), 47-54.

Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Ochs, H., et al. (2003). The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*, 82(6), 373-384.

Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* (1999) 21(3):171-85. doi:10.2165/00002018-199921030-00003.

Olinder-Nielsen, A. M., Granert, C., Forsberg, P., et al. (2007). Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis*, 39(1), 44-50.

Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010; 137:2 1-30.

Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104: 221-30.

Quartier, P., Debre, M., De Blic, J., et al. (1999). Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*, 134(5), 589-596.

Quinti, I., Soresina, A., Guerra, A., et al. (2011). Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*, 31(3), 315-322.

Quinti, I., Soresina, A., Spadaro, G., et al. (2007). Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 27(3), 308-316.

Roifman, C. M., Lederman, H. M., Lavi, S., et al. (1985). Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med*, 79(2), 171-174.

Roifman, C. M., Levison, H., & Gelfand, E. W. (1987). High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet*, 1(8541), 1075-1077.

Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. *Lancet* (1972) 1(7762):1208-12. doi:10.1016/S0140-6736(72)90926-9.

Sundin U, Nava S, Hammarstrom L: Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:341-6.

Teschner W, Butterweck HA, Auer W, et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10 %) highly purified by a state-of-the-art process. *Vox Sang* 2007; 92: 42-55.

Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:951-7.

Im Gegensatz zur intravenösen Gabe kann die subkutane Therapie daheim angewendet werden, so dass diese für Kinder sowie berufstätige Erwachsene insbesondere von Interesse ist. In der Regel wurden seitens der Pharmaunternehmen jeweils ein subkutanes und intravenöses Präparat mit nur geringen Unterschieden zugelassen, so dass in der Regel das intravenöse Präparat im gleichen Maße wie das subkutane Präparat wirken kann. Vorteil der intravenösen Gabe sind v.a. die Gabe größerer Mengen und somit die damit verbundene schnellere Aufsättigung auf einen effektiven IgG-Spiegel. Daher bietet sich dies meist initial sowie v.a. im Rahmen eines stationären Aufenthaltes an. Im weiteren Verlauf kann leicht auf eine subkutane Gabe gewechselt werden. Weiterhin sollte die intravenöse Gabe auch bei einer fraglichen Adhärenz des Patienten bevorzugt werden (Abb. 1).

Neben den oben genannten Vorteilen der Autonomie des Patienten spart die subkutane Gabe tagesklinische oder stationäre Kosten ein und ferner entstehen keine Talspiegel. Bei der intravenösen Gabe fällt der Spiegel bis zur nächsten Gabe um mehrere Gramm ab, so dass zu Beginn meist ein sehr guter Schutz vorliegt, jedoch am Ende bereits wieder Infektzeichen aufkommen können. Da die Intervalle bei der subkutanen Gabe in der Regel alle 3-7 Tage statt 2-4 Wochen betragen, entstehen bei der subkutanen Gabe sehr viel geringere Diskrepanzen zwischen den IgG-Spiegeln.

Die subkutane Gabe ist nicht bei allen Patienten im gleichen Maße vorteilig. Patienten mit Kachexie, schlechter Wundheilung bzw. Neigung zu Vernarbung oder Neigung zu Hautabszessen können insbesondere bei einem hohen Bedarf an Immunglobulinen auch unter einer subkutanen Gabe leiden.

NEUE PRÄPARATE

Neue Präparate, wie HyQvia, die eine Hyaluronidase zur Auflockerung des Bindegewebes vorab verabreichen, sollen diese Problematik angehen. Zunächst wird humane Hyaluronidase s.c. appliziert. Die Hyaluronidase zersetzt lokal Hyaluron. Nach dem Abbau des Hyalurons kann sich Flüssigkeit leichter in der extrazellulären Matrix ausdehnen. Die Immunglobulinlösungen können sich nach der Vorbehandlung mit Hyaluronidase schnell verteilen und gelangen auch schneller in die Blutzirkulation. Mit Hilfe dieses Verfahrens können die Intervalle zwischen den s.c. Infusionen auf 3-4 Wochen verlängert werden, ähnlich wie bei den i.v. Infusionen. Zudem sollen Vernarbungen vermieden werden und durch die Auflockerung entsteht kein Spannungsgefühl, obwohl bis 300 ml bzw. 30 g subkutan appliziert werden können.

Nach einer großen, offenen Studie zu diesem Präparat gaben 83% der Teilnehmer an, sie würden lieber mit der neuen Applikation der Immunglobuline fortfahren als wieder auf die herkömmliche s.c. oder eine i.v. Applikation zu wechseln (Wasserman et al., 2012). Systemische Nebenwirkungen waren deutlich seltener als bei der i.v. Applikation, so dass auch die neue, sogenannte erleichterte Form der s.c. Applikation als Heimtherapie erfolgen kann. Die Hyaluronsäure wird schnell nachproduziert (physiologische Halbwertszeit 2 Tage). Langfristige Nebenwirkungen des wiederholten Hyaluronsäureverbaus sind bislang nicht bekannt.

Dr. Niklas T. Baerlecken

Prof. Dr. Torsten Witte

Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover

E-Mail: Baerlecken.Niklas@mh-hannover.de

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Stefan Esser, Essen
 Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln
 Dr. Heribert Knechten, Aachen
 Prof. Jan van Lunzen, Hamburg
 Ulrich Marcus, Berlin
 Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
 Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
 Dr. Hauke Walter, Berlin

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
 Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hivandmore.de

Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Obing

Internet

www.hivandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten
 Jahresabonnement: 70,- €
 inkl. MwSt. und Versandkosten
 Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
 VR Bank München Land
 IBAN DE63 7016 6486 0000 246484
 BIC GENODEF 10HC

Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.