Der klinische Einsatz intravenöser Immunglobuline

Emploi clinique des immunoglobulines intraveineuses

Balthasar Hug, Jürg A. Schifferli

Zusammensetzung und Wirkung

● Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden durch Plasmapooling von 3 bis 10000 Spendern zusammengestellt und von infektiösen Erregern durch physikalische und chemische Prozesse gereinigt. Sie zeichnen sich grundsätzlich durch zwei Wirkungen aus: 1. Ersatz fehlender IgG bei primärer oder sekundärer Hypogammaglobulinämie und 2. durch immunmodulatorische Wirkungen.

Indikationen

● IVIG werden bei den verschiedensten Indikationen mit unterschiedlicher Evidenz angewandt. Beispiele für Erkrankungen mit in kontrollierten Studien nachgewiesenen guten immunmodulatorischen Erfolgen sind die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie und die multifokale motorische Neuropathie. Als Ersatztherapie kommen sie neben den primären, genetisch verursachten Erkrankungen bei den sekundären Hypogammaglobulinämien wie bei der chronisch-lymphatischen Leukämie und dem multiplen Myelom zur Anwendung.

Dosierung

● In der Regel beträgt die Dosierung bei Autoimmunerkrankungen 400 mg/kg KG über fünf Tage. Diese Dosierung kann je nach Krankheitsbild und dessen Schweregrad bezüglich Dosis und Behandlungsdauer unterschiedlich sein. Bei den primären und sekundären Hypogammaglobulinämien wird als Ziel ein IgG-Spiegel von >5 g/L zur Verhinderung von Infekten der oberen und unteren Luftwege angestrebt.

Nebenwirkungen

● Nebenwirkungen sind selten und betreffen weniger als 5% der Patienten. Am meisten prädisponiert sind Patienten mit primären Hypogammaglobulinämien bei der ersten Applikation. Häufig sind grippale Symptome mit Glieder- und Kopfschmerzen; aseptische Meningitis, die Saccharose-induzierte osmotische Nephropathie und anaphylaktische Reaktionen kommen vor; sehr selten sind Übertragungen infektiöser Erreger durch IVIG.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 122 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Composition et effets

● *Les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) sont extraites d'un pooling de plasma de 3 à 10000 donneurs et purifiées de tout germe infectieux par des méthodes physiques et chimiques. Elles se caractérisent principalement par deux effets: 1. substitution d'IgG dans l'hypogammaglobulinémie primitive ou secondaire et 2. effets immunomodulateurs.*

Indications

● *Les IVIG s'utilisent dans toute une série d'indications avec des preuves variables. Les exemples de pathologies répondant par de bons résultats immunomodulateurs, documentés dans des études contrôlées, sont le purpura thrombocytopénique idiopathique (ITP), le syndrome de Guillain-Barré (GBS), la polyneuropathie démyélinisante chronique inflammatoire et la neuropathie motrice multifocale. Les IVIG sont utilisées comme traitement de substitution dans les maladies génétiques primitives, mais aussi dans les hypogammaglobulinémies secondaires à la leucémie lymphatique chronique et au myélome multiple.*

Posologie

● *En règle générale dans les maladies auto-immunes, la posologie est de 400 mg/kg PC pendant cinq jours. Mais la dose et la durée de traitement peuvent varier selon le tableau clinique et sa gravité. Dans les hypogammaglobulinémies primitives et secondaires, le but visé est un taux d'IgG >5 g/l pour la prévention des infections des voies respiratoires hautes et basses.*

Effets indésirables

● *Les effets indésirables sont rares et touchent moins de 5% des patients. Les plus prédisposés sont ceux qui ont des hypogammaglobulinémies primitives, après la première administration. Les symptômes d'allure grippale avec douleurs des membres et céphalées sont fréquents; méningite aseptique, néphropathie osmotique au saccharose et réactions anaphylactiques se rencontrent; les transmissions de pathogènes par les IVIG sont très rares.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 123 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einführung

Intravenös applizierbare Immunglobuline (IVIG) werden seit knapp dreissig Jahren zur Behandlung primärer und sekundärer Immundefizienzen eingesetzt [1]. In den siebziger Jahren begann man, die IVIG als Ersatztherapie bei primären Immunogobulindefizienzen einzusetzen. 1981 setzte Imbach erstmals mit Erfolg IVIG bei der Autoimmunerkrankung idiopathische thrombozythopenische Purpura (ITP) ein [2]. Seither werden IVIG bei den verschiedensten entzündlichen Erkrankungen mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt.

Zusammensetzung und Wirkmechanismus

IVIG wird durch Plasmapooling von 3 bis 10 000, teilweise sogar bis 100 000 Spendern gewonnen [1, 3]. Die gepoolten IVIG-Präparate enthalten somit ein sehr breites Spektrum variabler Antikörperregionen und bilden die Polyvalenz und IgG-Klassenverteilung gesunder Spender ab. Einerseits wird damit das gesamte Spektrum extrinsischer Antigene abgedeckt, was für die Substitution von Patienten mit humoraler Immundefizienz zentral ist. Andererseits enthalten die IVIG eine Reihe von natürlichen Antikörpern und Autoantikörpern. Diese werden ohne Antigenkontakt spontan produziert. Sie entsprechen Keimbahnantikörpern, d.h. Immunglobulinen, welche keine oder nur wenige Mutationen enthalten im Gegensatz zu Antikörpern, welche nach einer Infektion antigenspezifisch gebildet werden. Man nimmt an, dass sie für die immunregulatorischen Effekte bei Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

Der Wirkmechanismus der IVIG ist vielfältig. Die beiden Hauptwirkungen bestehen prinzipiell 1. im Ersatz fehlender Immunoglobuline bei Hypogammaglobulinämie, sei diese nun primär oder sekundär. Dabei handelt es sich in der Regel um den präventiven Einsatz von IVIG zur Verhinderung schwerer Infektionen. 2. IVIG führen zu einer Immunmodulation im weiteren Sinne. Diese wird unter anderem durch die Modulation des Komplementsystems sowie durch die Regulation von Aktivierung, Wachstum und Funktion der B- und T-Zellen sowie anderer Zellen des körpereigenen Immunsystems vermittelt. Dabei spielen die Fc-Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen und Organen ein wichtige Rolle. Viele dieser immunregulatorischen Aktivitäten werden noch erforscht. Die Publikationen von Kazatchkine [1] und Bayry [3] führen neuere Entwicklungen weiter aus.

Indikation

Die Indikationen für den Einsatz von IVIG ergeben sich aus dem obendargestellten Wirkspektrum. Es handelt sich entweder um den Ersatztherapie fehlender eigener Immunglobuline bei primären oder sekundären Hypogammaglobulinämien oder um eine Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen.

Die Indikationen für den Einsatz von IVIG sind im Fluss und nicht immer klar umrissen; eine prospektive Untersuchung der Indikationsstellungen an universitären Kliniken in den USA zeigte, dass nur 43% der Patienten nach FDA-Richtlinien behandelt wurden, 52% wurden ausserhalb dieser Richtlinien (off-label) und 5% nach unklaren Gesichtspunkten behandelt [4].

In Tabelle 1 sind Autoimmunerkrankungen dargestellt, deren mindestens partiell erfolgreiche immunmodulierende Behandlung durch kontrollierte klinische Studien belegt ist [1]. Unbestritten ist der Einsatz von IVIG bei der Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms (GBS), der multifokalen motorischen Neuropathie, der chronisch-inflammatorischen, demyelinisierenden Neuropathie, der Kawasaki-Vaskulitis sowie der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP). Dabei gilt es zu bedenken, dass bei einigen Erkrankungen wie der Kawasaki-Vaskulitis die IVIG die einzige Behandlungsmöglichkeit darstellen, wohingegen bei anderen Erkrankungen neben IVIG alternative Therapien zur Verfügung stehen wie beim GBS die Plasmapherese oder bei der ITP die Steroide. Weitere Evidenzabstufungen bezüglich Indikation des IVIG-Einsatzes für ausgewählte neurologische Erkrankungen sind in der Tabelle aufgeführt (Tab. 1).

Tabelle 1. Indikationen für den Einsatz von Immunoglobulinen bei Autoimmunerkrankungen.[1]

Erkrankung	Empfehlung[2]	Alternative Tx
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	A	Steroide
Guillain-Barré-Syndrom	A	PP
Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	A	Steroide, PP
Multifokale, motorische Neuropathie	A	keine
Kawasaki-Vaskulitis[3]	A	keine
Myasthenia gravis	B–C	Steroide, PP
Multiple Sklerose	B–E[4]	Steroide, IF, GA
Antineutrophile, zytoplasmatische Autoantikörper-(ANCA-)positive Vaskulitis	C	Steroide, CP
Kortikosteroid-resistente Dermatomyositis[5]	C	keine
Prävention der Graft-versus-Host-(GvHD-)Erkrankung[6]	E	

CP = Zyklophosphamid; IF = Interferon; GA = Glatirameracetat; Tx = Therapien; PP = Plasmapherese.

A = Therapie der ersten Wahl; B = Wirksamkeit gesichert, Einsatz alternativ zu anderen Therapeutika; C = wirksam, Reservemittel der 2. und 3. Wahl; D = Einsatz umstritten; E = nicht wirksam.

[1] Nachgewiesen in kontrollierten, klinischen Studien. Modifiziert nach Kazatchkine [1].

[2] Neurologische Erkrankungen nach Stangel und Gold [23].

[3] Der Einsatz von IVIG ist bei der Kawasaki Vaskulitis unumstritten. Vgl. Cochrane Review von Oates-Whitehead [5].

[4] Je nach Klinik der MS (schubförmig, chronisch progredient, postpartal u.a.).

[5] Die Evidenz ist nach Stangel und Gold [29] bei der Dermato- und Polymyositis C, bei der Einschlusskörpermyositis A. Vgl. auch Dalakas [10].

[6] Die prophylaktische IVIG-Gabe nach allogener Knochenmarktransplantation ist seit der Publikation von Cordonnier [8] hinfällig geworden.

In den vergangenen zwanzig Jahren wurden IVIG prophylaktisch nach allogener Knochenmarktransplantation verabreicht. Mehrere Studien hatten ihre Wirksamkeit in der Prävention von Infekten, insbesondere beim Zytomegalievirus, der interstitiellen Pneumonie und der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) aufgezeigt. Aufgrund der verschiedenen Produkte, Dosierungen und Patientengruppen kam es bei zwei grösseren Metaanalysen zu unterschiedlichen Ergebnissen [6, 7]. Cordonnier stellte diese IVIG-Indikation mittels einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Dosis-Effekt-Studie in Frage und konnte keinen Vorteil der IVIG-Therapie im Vergleich zu Placebo nachweisen [8]. Die prophylaktische IVIG-Verabreichung bei der allogenen Stammzelltransplantation kann seither nicht mehr empfohlen werden.

Der Einsatz von IVIG bei inflammatorischen Muskelerkrankungen zeigt unterschiedliche Ergebnisse. Aufgrund der Seltenheit der Polymyositis (PM) sind die Resultate der IVIG-Behandlung kaum in grösseren Studien untersuchbar; es finden sich aber in bis zu 70% eine Muskelkraftverbesserung. Im Gegensatz dazu finden sich kontrollierte klinische Studien für die Dermatomyositis (DM) und die Einschlusskörperchenmyositis (inclusion body myositis, IBM). 1993 konnte in einer kleineren placebokontrollierten Studie bei der gegenüber Steroiden, Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid (nach vier bis sechs Monaten Behandlungsdauer) therapierefraktären DM gute Behandlungserfolge in der Muskelkraft wie auch der Muskelbiopsie nachgewiesen werden [9]. In einer Studie vom vergangenen Jahr wiesen bis zu 20% der Patienten mit IBM eine klinische Verbesserung, bei der DM eine Verbesserung von Muskelkraft und Hautveränderungen auf [10].

In Tabelle 2 sind primäre und sekundäre Antikörpermangelsyndrome (AMS) aufgeführt, welche von einer IVIG-Ersatzbehandlung profitieren (Tab. 2). Die primären AMS äussern sich in der Regel im Kindesalter und müssen langzeitig substituiert werden. Aufgrund des IgG-Mangels treten bei diesen Patienten vermehrt Infekte der oberen und unteren Luftwege mit langzeitiger Einschränkung der Lungenfunktion auf.

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Antikörpermangelsyndrome.[1]

Primäre kongenitale Hypogammaglobulinämien
Primäre Agammaglobulinämie;
Allgemeine variable Hypogammaglobulinämie;
Defizienzen von IgG-Subklassen.
Sekundäre (erworbene) Antikörpermangelsyndrome
Chronisch-lymphatische Leukämie und multiples Myelom;
Parvovirus-B-19-Infektion[2];
Allogene Knochenmarktransplantation (proteinverlierende Enteropathie).

[1] Können mit IVIG therapeutisch angegangen werden. Modifziert nach Kruskall MS [12].
[2] Spezifischer Antikörpermangel gegen das Parvovirus B19. Spricht in der Regel gut auf IVIG an.

Bei sekundären Hypogammaglobulinämien bei CLL oder dem multiplen Myelom werden in der Regel IVIG verabreicht, sobald zwei bis drei antibiotikapflichtige Infekte der Luftwege pro Saison auftreten. Nach Knochenmarktransplantation kann es im Rahmen einer gastrointestinalen GvHD zu einer proteinverlierenden Enteropathie kommen, welche aufgrund des Immunglobulinmangels IVIG-pflichtig werden kann. Auch die Behandlung von Patienten mit Plasmapherese, zum Beispiel bei der humoralen Nierentransplantatabstossung und verschiedensten anderen Erkrankungen, kann zu substitutionspflichtiger Hypogammaglobulinämie führen. Neben der Substitution nach Plasmapherese spielen bei der humoralen Nierentransplantatabstossung auch die immunmodulatorischen Aspekte der IVIG eine wichtige Rolle [11].

Es sind sehr viele Berichte über die positive Beeinflussung anderer Krankheitsbilder publiziert worden, welche jedoch noch weiter untersucht werden müssen. Zu diesen gehören unter anderen der Anti-Faktor-VIII-Autoantikörper, die Wegener-Granulomatose, die IgA-Nephropathie, das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom, die rheumatoide Arthritis und der systemische Lupus erythematodes; auch steroidbedürftiges Asthma bronchiale und Patienten mit Morbus Crohn wurden versuchsweise mit IVIG behandelt. Leider beschränken sich hier die Erfahrungen auf einige wenige Fälle ohne Belegung durch prospektive Studien.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Signifikante Nebenwirkungen auf Infusion von IVIG sind selten und betreffen weniger als 5% der Patienten; die Inzidenz beträgt 2,5% bei Patienten mit primärer Hypogammaglobulinämie; man nimmt an, dass es bei der IVIG-Infusion aufgrund spezifischer Antikörper, insbesondere bei der Erstapplikation, zu Nebenwirkungen kommt. Bei Patienten mit anderen Erkrankungen liegt die Inzidenz von Nebenwirkungen bei rund 1% [12]. Milde Nebenwirkungen wie Zephalea, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und Arthralgien treten meist innerhalb von 30 Minuten nach Infusion auf und können durch passageres Unterbrechen der Infusion oder deren Verlangsamung positiv beeinflusst werden. Man nimmt an, dass der zugrundeliegende Pathomechanismus mit der Komplementaktivierung im Zusammenhang steht.

Beschrieben worden ist auch die aseptische Meningitis mit Pleozytose im Liquor 48 bis 72 Stunden nach Infusion in wenigen Prozent der Patienten. Diese Nebenwirkung heilt in der Regel spontan ab und kann mit Paracetamol, nichtsteroidalen Analgetika oder Prednison 20 bis 40 mg präventiv angegangen werden [12, 13]. Sehr selten können anaphylaktoide Reaktionen auftreten.

Nierenfunktionsverschlechterung unter Einsatz von saccharosehaltigen IVIG ist eine wohlbekannte Nebenwirkung. Prädisponierend sind Alter über 65 Jahre sowie Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung. Die Schädigung wird im proximalen Tubulus durch das den IVIG beigefügte Disaccharid Saccharose (engl. sucrose) verursacht. Die Saccharose wird im proximalen Anteil des proximalen Tubulus rückresorbiert und in die Lysosomen aufgenommen. Dies führt aufgrund des sehr langsamen Abbaus bei fehlenden Disaccharidasen im Tubulusepithel zu einer zellulären Schädigung, welche sich histologisch als Epithelschwellung mit Obstruktion des Tubuluslumens präsentiert. Das Ausmass der Schädigung zeigt einen Dosiseffekt; er hängt einerseits von der Menge der infundierten IVIG, andererseits von der Infusionsgeschwindigkeit ab. Die Nierenfunktionsstörung ist in der Regel innerhalb von zwei bis drei Wochen reversibel [14, 15]. Selten erleiden Patienten mit hohen IgM-Rheumafaktor-Titern unter IVIG-Gabe ein akutes Nierenversagen durch die intravaskuläre Ablagerung grösserer Immunkomplexe in den Glomeruli [14].

Potentielle Übertragungen infektiöser Krankheiten durch Immunoglobulinpräparate haben immer wieder zu Diskussionen geführt. Einer der Auslöser waren Hepatitis-C-Infektionen in den neunziger Jahren [16]. Als potentiell schädliche, durch Transfusionen von Blutprodukten übertragene Erreger kommen neben der Hepatitis C die Hepatitis A und B, das Humane Immundefizienzvirus (HIV) 1 und 2, das Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) I und II, das West-Nile-Virus sowie das Parvovirus B 19 in Frage. Bei letzterem wurden über Transfusionszwischenfälle berichtet, bei welchen es zu Erythrozytenaplasie sowie einer fulminanten Hepatitis kam [17]. Interessanterweise kann dasselbe Virus, welches für eine seltene Glomerulopathie verantwortlich gemacht wird, mittels IVIG eradiziert werden [18, 19]. Über die Pathogenizität der transfusionsbedingten Übertragung der Hepatitisviren D, E, F und G ist noch nichts genaues bekannt. Eine Übertragung von HI-Viren wurde bis heute unseres Wissens nicht publiziert. Obwohl bis jetzt noch kein Fall einer transfusionsbedingten Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nachgewiesen werden konnte und das Prion höchstwahrscheinlich im Verarbeitungsprozess eliminiert wird, fehlen die Beweise, dass es nicht übertragbar sein könnte [20, 21]. Auch können Zwischenfälle in der Produktionskette nie vollständig ausgeschlossen werden.

Die drei Hauptmethoden zur Verminderung der Gefahr transfusionsbedingter Krankheitsübertragung sind die Donorselektion, das Massenscreening der Donoren und die Zerstörung bzw. Entfernung der Erreger im Verarbeitungsprozess. Letzteres umfasst wiederum drei Methoden, nämlich die Zerstörung des Erregers samt DNA oder RNA durch Lösungsmittel, die chemische Veränderung oder Zerstörung der Erregeroberfläche durch verschiedenste Chemikalien oder Hitze (z.B. Pasteurisation) oder dessen Filtrierung aus dem Plasma mittels Nanofilter [20]. Die chemische oder thermische Veränderung der Erregeroberfläche verunmöglicht dabei die Interaktion zwischen dem infektiösen Agens und der Wirtszelle, so dass eine Infektion nicht stattfinden kann. Unter Einhaltung der heute gängigen Standards und Vorsichtsmassnahmen scheint das infektiöse Risiko bei der IVIG-Applikation sehr gering zu sein. Die obenbeschriebenen Infektionen insbesondere mit Hepatitis C ermahnen insofern zur Vorsicht, als dass die Indikationsstellung sorgfältig überdacht und der Einsatz von IVIG ausser bei den durch Studien bewiesenen Indikationen im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen sollte.

Dosierung und Anwendung von Immunoglobulinen

Die Anwendung von IVIG kann je nach Herstellerfirma leicht unterschiedlich sein. Wichtig ist die Kontrolle der Nierenfunktion und des Blutdrucks [12].

Die Dosierung und Dauer der Verabreichung kann je nach Krankheitsbild variieren. In der Regel wird IVIG bei Autoimmunerkrankungen in der Dosierung von 400 mg/kg KG über fünf Tage appliziert. Je nach Krankheitsverlauf kann die Wiederholung der Regeldosis notwendig werden. Gewisse Hersteller empfehlen die Verabreichung einer Testdosis zum Ausschluss einer allergischen Reaktion. Initial sollte IVIG sehr langsam appliziert werden, d.h. mit 30 ml/h bei Erwachsenen und 10 bis 15 ml/h bei Kindern, besonders bei Erstbehandlungen von Patienten mit Hypo- bzw. Agammaglobulinämie aufgrund der oben beschriebenen Nebenwirkungen [12]. Falls die Infusion gut ertragen wird, kann die Infusionsmenge alle 20 bis 30 Minuten um 10 bis 20 ml/h erhöht werden. Es wurden so bis 30 mg/kg/Min. nebenwirkungsfrei infundiert [22]. Es empfiehlt sich, die Angaben des einzelnen Herstellers sorgfältig zu studieren und gegebenenfalls je nach Krankheitsbild Spezialisten zuzuziehen.

Beim Guillain-Barré-Syndrom ist in der Regel ein und bei Symptomverschlechterung ein zweiter Therapiezyklus à fünf Tage wie oben beschrieben notwendig; bei der multifokalen peripheren Polyneuropathie können mehrfache Therapieblöcke à fünf Tage mit Infusionsintervallen je nach Ansprechen von vier bis zwölf Wochen notwendig werden [23].

Bei der ITP werden IVIG in der oben erwähnten Dosierung in der Regel über zwei bis drei Tage respektive bis zum Anstieg der Thrombozyten verabreicht.

Bei der Kawasaki-Vaskulitis sollten IVIG möglichst rasch nach Diagnosestellung verabreicht werden, da das Zeitfenster zwischen Diagnosestellung und Abklingen der Symptome eine zentrale Rolle bezüglich Ausprägungsgrad der koronaren Aneurysmabildung spielt.
Unter sekundären Hypogammaglobulinämien bei CLL und dem multiplen Myelom werden in der Regel IVIG verabreicht, sobald zwei bis drei antibiotikapflichtige Infekte der Luftwege pro Saison auftreten. Die Ersatztherapie bei der proteinverlierenden Enteropathie nach Knochenmarktransplantation richtet sich nach dem Ausmass des enteralen Proteinverlustes; hier wird ein IgG-Spiegel im Serum von >5 g/L angestrebt. Bei den primären Hypogammaglobulinämien empfiehlt sich für die Infektionsprävention ein IgG-Spiegel im Serum von >5 g/L. Die verabreichte Dosis wird entsprechend dem IgG-Spiegel gewählt. Das Dosierungsintervall von rund drei Wochen entspricht der Serumhalbwertzeit der IVIG.

Ökonomische Überlegungen

Für einen 70 kg schweren Patienten werden insgesamt 140 g IVIG für die reguläre Dosierung von 400 mg/kg KG über fünf Tage benötigt. Dies kostet bei den am häufigsten angewendeten, in der Schweiz erhältlichen IVIG-Präparaten insgesamt rund Fr. 10 500.– [24][1].
Aufgrund der relativ teuren Produkte stellen sich Fragen zur Kosteneffektivität der aktuellen Behandlungen und Dosierungsrichtlinien. Wir haben zu diesem Zweck drei Beispiele ausgewählt, um diese Fragestellungen abgestuft zu analysieren: Beispiel 1: IVIG können potentiell unnötige Kosten verursachen; die Indikation zur Therapie mit IVIG sollte in dieser Situation überdacht werden; Beispiel 2: IVIG sind zwar wirksam, aber potentiell teurer als andere Behandlungen; Beispiel 3: Mit IVIG lassen sich potentiell Kosten vermindern.

Beispiel 1

Die neuere Forschung hat in der obenerwähnten Arbeit von Cordonnier et al. [8] gezeigt, dass die prophylaktische IVIG-Gabe bei der allogenen Knochenmarktransplantation nicht wirksamer ist als Placebo. Je nach verwendeter Dosierung betragen die Einsparungen ohne vom Krankheitsverlauf ersichtliche Benachteiligung der Patienten zwischen Fr. 4000.– und 40 000.– pro Patient [25][2]. Die Indikation des IVIG-Einsatzes muss hier aktiv hinterfragt und kann nicht mehr empfohlen werden.

Beispiel 2

McCrone et al. [24] stellten eine ökonomische Evaluation der beiden Behandlungen Prednisolon versus IVIG bei der chronisch entzündlichen, demyelinisierenden Polyneuropathie (CIPD) an, wobei sich die Prednisolon-Behandlung mit Kostenersparnissen von € 3754 über sechs Wochen als eindeutig kostengünstiger erwies. Der klinische Verlauf der Prednisolon-Gruppe entsprach demjenigen der IVIG-Gruppe; die subjektive Bewertung der Patienten (Lebensqualität) zeigte jedoch einen Vorteil der IVIG-Gruppe. Die Probleme solcher Studien sind rasch ersichtlich: Einerseits war die Studiendauer nur über sechs Wochen angelegt; zu kurz, um sich über den langfristigen Krankheitsverlauf zu äussern. Des weiteren werden die zu erwartenden Langzeitschäden durch die verabreichten Steroide samt den zusätzlich notwendigen Arztkonsultationen in der Studie zwar erwähnt, aber nicht einberechnet. Hier sind Langzeitstudien mit dem Vergleich der Nebenwirkungsprofile notwendig.

Beispiel 3

Ein ökonomisch vielversprechender Ansatz betrifft die Desensibilisierung mittels IVIG vor der allogenen Nierentransplantation bei übermässigem Vorliegen von Anti-HLA-Antikörpern bei Patienten mit terminaler Niereninsuffzienz.[3] Jordan et al. [25] weisen darauf hin, dass diese Patienten in den USA in der Regel doppelt solange an der Dialyse auf eine Transplantatniere warten müssen im Vergleich zu anderen Patienten. Ein Jahr Dialyse wird in den USA von Medicare auf US$ 53 412 veranschlagt und vergütet, eine Therapie zur Antikörperelimination mit durchschnittlich US$ 35 540, dagegen ein Jahr Behandlung eines Transplantatempfängers (miteingeschlossen die Transplantation) mit nur US$ 17 091, so dass bereits zwei Jahre Dialyse den finanziellen Aufwand für die Desensibilisierung und Transplantation aufwiegen können. Es ist demnach ökonomisch sinnvoll, auch hochgradig sensibilisierte Patienten mit hohen Antikörpertitern gegen HLA möglichst bald der Desensibilisierung und Transplantation zuzuführen, auch wenn das Transplantatüberleben im Vergleich zu weniger sensibilisierten Patienten leicht geringer ausfallen kann.[4]

[1] Publikumspreis nach Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheitswesen (www.bag.admin.ch). Dieser Preis entspricht in etwa dem US-amerikanischen Preissegment. Jordan et al. [25] geben die Kosten für 140 g IVIG mit US-$ 6500 an.

[2] Umrechnung: In der Schweiz kosten 28 g IVIG rund Fr. 2000.–. Die bei der Studie von Cordonnier [8] untersuchten Dosierungen betrugen bei der Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg der Patienten 56 g (50 mg/kg/Tag × 16 d), 280 g (250 mg/kg/Tag × 16 d) und 560 g (500 mg/kg/Tag × 16 d). Publikumspreis nach Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheitswesen (www.bag.admin.ch).

[3] HLA = humanes Leukozytenantigen.

[4] Lebendnieren: 12,9 vs. 15,2 Jahre, Leichennieren 9,0 vs. 9,7 Jahre, jeweils >50% vs. <50% panel reactive antibodies; nach Jordan et al. [25].

Ausblick

Interessante neue Anregungen schafft die obenerwähnte Anwendung von IVIG bei der Allotransplantation von Nieren bei sensibilisierten Empfängern. Einerseits erlaubt sie die Transplantation bei Immunisierung durch Bluttransfusionen, Schwangerschaft oder durch vorhergehende Transplantationen bzw. beim Vorliegen hoher Titer spezifischer Anti-HLA-Antikörper beim Transplantatempfänger. Andererseits können IVIG bei der Therapie der humoralen Transplantatabstossung eingesetzt werden [11, 26]. Weitere potentielle Einsatzmöglichkeiten für IVIG sind entzündlich bedingte Myokardschädigungen (virale Myokarditis, postpartale Myopathie), das schwere Atemnotsyndrom (severe acute respiratory syndrome, SARS), autoimmunologisch bedingte rezidivierende Aborte und der systemische Lupus erythematodes (SLE) mit der Lupus Nephritis [27]. Hier liegen noch keine grösseren prospektiven Studien vor.
Aufgrund der Wirksamkeit und der sehr guten verfügbaren Produkte ist anzunehmen, dass die IVIG-Therapie weiterhin ihren Platz in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen und IgG-Mangelsyndrome behaupten wird.

Verdankung
Wir bedanken uns bei den Herren Proff. A. Steck, Leiter Neurologie, A. Gratwohl, Leiter Hämatologie, sowie J. Steiger, Leiter Nephrologie im Hause, für die wertvollen Hinweise und die anregende Diskussion. Speziellen Dank gebührt Prof. A. Steck für die Überlassung der Skriptes von Stangl und Gold [23].

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Korrespondenz:
Dr. B. Hug, Oberarzt
Medizinische Klinik B
Universitätsspital
CH-4031 Basel
BHug@uhbs.ch

Literatur
1 Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunmodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001;345:747-55.
2 Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP: High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. Helv Paediatr Acta 1981;36(1):81-6.
3 Bayry J, Thirion M, Misra N, Thorenoor N, Delignat S, Lacroix-Desmazes S, et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. Neurol Sci 2003;24:S217-21.
4 Chen C, Danekas LH, Ratko TA et al. A multicenter drug use surveillance of intravenous immunoglobulin utilization in US academic health centers. Ann Pharmacother 2000;34: 295-9.
5 Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004000.
6 Bass EB, Powe NR, Goodman SN, Graziano SL, Griffiths RI, Kickler TS, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant 1993;12:273-82.
7 Guglielmo BJ, Wong-Beringer A, Linker CA. Immune globulin therapy in allogenic bone marrow transplant: a critical review. Bone Marrow Transplant 1994;13:499-510.
8 Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogenic stem cell transplantation? Ann Intern Med 2003;139:8-18.
9 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993;329:1993-2000.
10 Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials. Neurol Sci 2003;24:S256-9.
11 Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation 2000;70(6):887-95.
12 Kruskall MS, Mandell BF. General Principles of the use of intravenous immune globulin. In: Rose BD (ed.). UpToDate. Wellesley, MA: UpToDate; 2004.
13 Ryan ME, Webster ML, Statler JD. Adverse effects of intravenous immunoglobuline therapy. Clin Pediatr 1996;35:23-31.
14 Stahl M, Schifferli JA. The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2182-5.
15 Schifferli JA, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High-dose IgG treatment and renal function. Lancet 1991;338:54-5.
16 Chapel HM. Safety and availability of immunoglobuline replacement therapy in relation to potentially transmissible agents. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl 1):29-34.
17 Hyakawa F, Imada K, Towatari M, Saito H. Life-threatening human parvovirus B19 infection transmitted by intravenous immune globulin. Br J Hematol 2002;118:1187-9.
18 Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH, et al: Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. Kidney Int 2001;59: 2126-33.
19 Barsoum NR, Bunnapradist S, Mougdil A, Toyoda M, Vo A, Jordan SC. Treatment of Parvovirus B 19 infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. Am J Transplant 2002;2(5):425-8.
20 Späth PJ, Kempf C. Challenges and achievements in pathogen safety of intravenous immunoglobulin. In: Dalakas MC, Späth PJ (eds.). Intravenous Immunogloblins in the Third Millenium. Washington: The Parthenon Publishing Group; 2004. p. 9–20.
21 Dodd RY. Infectious risk of plasma donations: relationship to safety of intravenous immune globulins. Clin Exp Immunol 1996;104(Supp 1):31.
22 Schiff R, Sedlak D, Buckley R. Rapid infusion of Sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 1991;88:61-7.
23 Stangel M, Gold R für die Konsensusgruppe. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie – ein Evidenzbasierter Konsens. Der Nervenarzt, Springer-Verlag (im Druck).
24 McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyeliniationg polyradiculoneuorpathy. Eur J Neurol 2003;10:687-94.
25 Jordan S, Cunninghm-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety and cost implications. Am J Transplant 2003;3:653-64.
26 Glotz D, Antoine C, Julia P, Pegaz-Fiornet B, Duboust A, et al. Immunomodulation by intravenous immunoglobulin of alloantibodies to human leukocyte antigen: clinical aspects in solid organ transplantation. In: Dalakas MC, Späth PJ (eds.). Intravenous Immunogloblins in the Third Millenium. Washington: The Parthenon Publishing Group; 2004. p. 313–20.
27 Dalakas MC, Späth PJ (eds.). Intravenous Immunogloblins in the Third Millenium. Washington: The Parthenon Publishing Group; 2004.