

Zu beachten im Zusammenhang mit Reisen, Impfungen, Infektionen

Patienten unter Therapie mit Immunglobulinen

Die therapeutische Applikation von Immunglobulinen (Antikörpern) wird angewandt zur Substitution bei Patienten, welche an einem primären oder sekundären Antikörpermangel leiden, oder zur Immunmodulation bei Patienten mit gewissen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Guillain-Barré Syndrom, Dermatomyositis, Autoimmun Hämolytische Anämie oder Pemphigus Vulgaris, vgl. auch Tabelle 1 (1).

Immunglobulinpräparate wurden erstmals 1952 subkutan oder intramuskulär verabreicht. Mit den damals vorhandenen Präparaten und der angewandten Applikationsform war es sehr schwierig therapeutische Spiegel zu erreichen.

Erst in den 1980er Jahren, dank den immer besser und sicherer werdenden Produktionsverfahren wurde es möglich, die Immunglobuline auch intravenös in höheren Dosen zu verabreichen. Je nach Indikation erfolgen heute die Immunglobulinapplikationen intravenös oder subkutan.

Die Immunglobulinpräparate, werden aus einem Pool von tausenden gesunden Spendern gewonnen, die für potentielle Infektionserreger wie HIV, HBV und HCV gescreent worden sind. Zusätzlich werden inaktivierende virale Verfahren durchgeführt, um so eine maximale Sicherheit bezüglich übertragbarer Infektionen zu erreichen. Sie enthalten einen Mindestanteil von 98% Immunglobulin G (IgG), unterteilt in die Subklassen IgG1 67.8%, IgG2 28.7%, IgG3 2.3% und IgG4 1.2%. Der maximale IgA Gehalt beträgt 25 µg/ml (2).



Dr. med. Maddalena Marconato
Zürich



Dr. med. Urs Steiner
Zürich

Immunglobulintherapie:

1. Immunglobulinsubstitution:

- ▶ primäre Immundefekte mit Antikörpermangel
 - B-Zell-Defekte
 - T-Zell Defekte
- ▶ Sekundäre Immundefekte mit Antikörpermangel:
 - B-Zell-Lymphome, Multiples Myelom
 - Medikamente (Immunsuppressiva, Chemotherapien, Anti-epileptika)
 - Immunglobulinverlust (Hautverletzungen, Nephropathie, Kolitis)

2. Immunmodulation bei:

- ▶ Autoimmunerkrankungen wie z.B.:
 - Dermatomyositis
 - Immunthrombozytopenie
 - Kawasaki-Syndrom
 - multifokale motorische Neuropathie

Bei vielen Autoimmunerkrankungen erfolgt die immunmodulatorische intravenöse Immunglobulintherapie evidenzbasiert off label (Tab. 2).

Immunglobulinsubstitution

Wann soll eine Immunglobulinsubstitution eingeleitet werden?
Die Indikation zur Immunglobulinsubstitution ist gegeben bei einem verminderten IgG-Spiegel unter 5–4g/l und gehäuften Auftreten von Infektionen wie Rhinosinusitis, Bronchitis und Pneumonien, welche mehrmals jährlich einer antibiotischen Therapie bedürfen. Nebst Infektionen der Atemwege weisen Patienten mit Antikörpermangel oft auch eine positive persönliche Anamnese auf für weitere schwere Infektionen wie Meningitiden, Osteomyelitis, septische Arthritis oder Sepsis.

Subkutane vs. intravenöse Substitution

Immunglobuline können sowohl intravenös (IVIg) in einer Dosis von 0.4–0.6 g/kg KG alle 3–4 Wochen oder auch subkutan (SCIg) in einer Dosis von 0.1–0.2g/kg KG wöchentlich verabreicht werden.

TAB. 1 Primär und sekundär bedingter Antikörpermangel	
Primäre Antikörpermangel	Sekundäre Antikörpermangel
Antikörpermangelsyndrome <ul style="list-style-type: none"> ▶ Common Variable Immunodeficiency (CVID) ▶ IgG-Subklassenmangel ▶ Hyper-IgM-Syndrom ▶ X-linked Agammaglobulinämie ▶ X-linked lymphoproliferative Disease 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verminderte Produktion: <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente (Rituximab, Glukokortikosteroide, Chemotherapie) • Maligne Erkrankungen (chronische lymphatische Leukämie, Lymphom, multiples Myelom, Waldenström-Makroglobulinämie) • Systemische Erkrankungen, die zur Knochenmarksuppression führen • Thymom mit Hypogammaglobulinämie (Good Syndrom) ▶ Erhöhter Verlust: <ul style="list-style-type: none"> • Proteinverlust-Enteropathien • Peritonealdialyse • Nephrotisches Syndrom • Verbrennungen • Polytraumata, die zu Flüssigkeitsverlust führen
<small>Antikörpermangelsyndrome sind mit ca 57% die am häufigsten auftretenden primären Immundefekte</small>	

IVIG erreichen schnell höhere Plasmakonzentrationen, die dann bei einer Halbwertszeit der Immunglobuline von ca 30 Tagen, innerhalb von 3–4 Wochen absinken. Die Verträglichkeit ist in aller Regel gut. Infusionsreaktionen wie Kältegefühl, Arthralgien und subfebrile Temperaturen, welche nach der Infusion auftreten können, klingen normalerweise innerhalb von ca 48–72 Stunden ab und sprechen an auf eine symptomatische Therapie mit z.B. Paracetamol. Nebenwirkungen wie die passagere Hämolyse können bei Hochdosistherapien auftreten.

Die SCIG-Verabreichung einmal wöchentlich ermöglicht es einen konstanten IgG-Spiegel im Blut zu halten. Die subkutane Applikation wird in den meisten Fällen nebst einer lokalen Schwellung nach der Applikation auch gut vertragen. Nach einer Schulung durch medizinisches Personal erfolgt die subkutane Therapie in der Regel selbständig zu Hause. Normalerweise wird ein IgG-Talspiegel von 7–10g/l angestrebt. Patienten mit rezidivierend schweren protrahierten Infektionen und Bronchiektasien profitieren oft, wenn die IgG-Werte 10–12g/l betragen (3). In der Regel erfolgt die Therapie ganzjährig als Langzeittherapie. Durch die Immunglobulinsubstitution kann bei den meisten Patienten die Infektionsrate relevant gesenkt werden. Andere Erkrankungen und Symptome, welche mit einem Immundefekt assoziiert sein können, wie eine erhöhte Tumorzinzidenz und vermehrtes Auftreten von Autoimmunphänomenen, werden nicht oder nur z.T. beeinflusst (4–8).

Immunmodulation

In hohen Dosen von 1–2 g/kg KG verabreicht verteilt auf mehrere Tage, wirken die Immunglobuline immunmodulierend. Dieser Effekt wird erreicht durch Blockade von Fc-Rezeptoren auf Effektorzellen wie Lymphozyten und Phagozyten, Neutralisierung von pathologischen Autoantikörpern und Zytokinen, sowie Blockierung der Ablagerung von Komplementfaktoren und der Fas-/Fasligand-Interaktion. Der immunmodulatorische Effekt von hochdosierten Immunglobulinen wurde erstmals 1981 bei der Autoimmunthrombozytopenie beschrieben (9). Diese Erkenntnis führte zu einer zunehmenden Anwendung von IVIG bei autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen (Tab. 2).

Impfungen

Patienten mit Immundefekten, welche unter einer Immunglobulinsubstitution stehen, sollten durch das breite Immunglobulinrepertoire aus einer Vielzahl von verschiedenen Spendern breit abgedeckt sein für die verschiedenen Infektionskrankheiten, gegen welche geimpft werden kann. Das ist essentiell, da die Wirkung von Impfungen bei Patienten mit Immundefekten sicher abgeschwächt und in den meisten Fällen ineffizient ist, abhängig auch davon, welche Zellen vom Defekt betroffen sind. Insgesamt ist aber die Empfehlung, dass Patienten mit Immundefekten mit Totimpfstoffen gegen Pneumokokken, Meningokokken, Hämophilus-Influenza-B sowie auch jährlich gegen Influenza geimpft werden sollen. Die Gabe von Lebend-/attenuierten Impfstoffen wie z.B. gegen Masern, Mumps, Röteln, Gelbfieber, Varizellen, BCG, Typhus ist aber kontraindiziert (10–14). Sicher ist es sinnvoll wenn sich enge Angehörige von Patienten mit Immundefekten jährlich gegen die Grippe impfen lassen, um so das Ansteckungsrisiko zu minimieren.

TAB. 2 Autoimmun Krankheiten, welche mit Immunglobulinen immunmodulatorisch behandelt werden		
Neuromuskuläre Erkrankungen	Hämatologische Erkrankungen	Dermatologische Erkrankungen
Guillain-Barré Syndrom	Autoimmun hämolytische Anämie	Pemphigus vulgaris
Multiple Sklerose	Immunthrombozytopenie	Pemphigus foliaceus
Myasthenia gravis	Autoimmune Neutropenie	Bullöses Pemphigoid
Polymyositis	Graft-versus-host disease	Epidermolysis bullosa
Dermatomyositis		Toxisch epidermale Nekrolyse
Polyradikuloneuropathie		Steven-Johnson-Syndrom
Lambert-Eaton-Syndrom		Nekrotisierende Fasziiitis

Reisen

Bei Reisen ist darauf zu achten, dass der Immunglobulinspiegel immer im Zielbereich ist. Die Immunglobulinpräparate zur subkutanen Applikation können im Handgepäck zusammen mit einer ärztlichen Bescheinigung mitgeführt werden. Je nach Präparat und Hersteller müssen die Immunglobuline nicht gekühlt werden zum Aufbewahren. Zu starke Temperaturschwankungen oder Extremtemperaturen sollten aber unbedingt vermieden werden. Je nach Art der Reise und der Reisedauer kann auch individuell ein sicheres Therapieschema angepasst werden mit z.B. Etablierung etwas höherer Ig-Spiegel vor einer längeren Reise, um dann die Applikationsfrequenz etwas auszudehnen. Bei Patienten mit Immundefekten ist vor einer Reise zu besprechen, ob vor Ort geeignete ärztliche Einrichtungen existieren. Je nachdem sollten ausgewählte Antibiotika in der Reiseapotheke mitgeführt werden um bei Bedarf nach ärztlicher Absprache einnehmen zu können.

Infekte

Obwohl die Immunglobulinsubstitution bei Patienten mit Antikörpermangel einen guten Schutz bietet, sind die Patienten weiterhin infektgefährdet. Bei klinischen Hinweisen von Infektionen sollte daher jeweils rasch und gezielt abgeklärt werden um bei Bedarf dann auch frühzeitig antibiotisch zu behandeln.

Dr. med. Maddalena Marconato

Dr. med. Urs Steiner

Klinik für Immunologie, UniversitätsSpital Zürich, Gloriastrasse 23, 8091 Zürich
urs.steiner@usz.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Immunglobulinpräparate werden aus einem Pool von tausenden von Spendern gewonnen und enthalten vorwiegend den IgG-Isotypen
- ◆ Immunglobuline werden zur Substitution bei Antikörpermangel oder zur Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen therapeutisch eingesetzt
- ◆ Die Applikation zur Immunglobulinsubstitution erfolgt intravenös alle 3–4 Wochen oder subkutan wöchentlich, wobei die subkutane Therapie besser vertragen wird und einen konstanten Immunglobulinserumspiegel gewährleistet
- ◆ Zur Immunmodulation erfolgt die Gabe intravenös, da ein hoher Serumspiegel erreicht werden muss

Literatur:

1. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 367;21, November 22, 2012
2. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:368.
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
5. Shapiro RS, Wasserman RL, Bonagura V, Gupta S. Emerging Paradigm of Primary Immunodeficiency Disease: Individualizing Immunoglobulin Dose and Delivery to Enhance Outcomes. *J Clin Immunol* 2017; 37:190.
6. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:114.
7. 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; 137:21.
8. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:210.
9. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981 Jun 6;1(8232):1228-31
10. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:1066.
11. Chua I, Lagos M, Charalambous BM, et al. Pathogen-specific IgG antibody levels in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement do not provide additional benefit to therapeutic management over total serum IgG. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1410.
12. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007; 124:294.
13. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
14. Kaplan JE, Nelson DB, Schonberger LB, et al. The effect of immune globulin on the response to trivalent oral poliovirus and yellow fever vaccinations. *Bull World Health Organ* 1984; 62:585.