

Subkutane Immunglobulintherapie

Indikationen und Durchführung



PD Dr. Claudia Blattmann
Ärztliche Fortbildung
29. November 2015

Entwicklung der Immunglobulintherapie

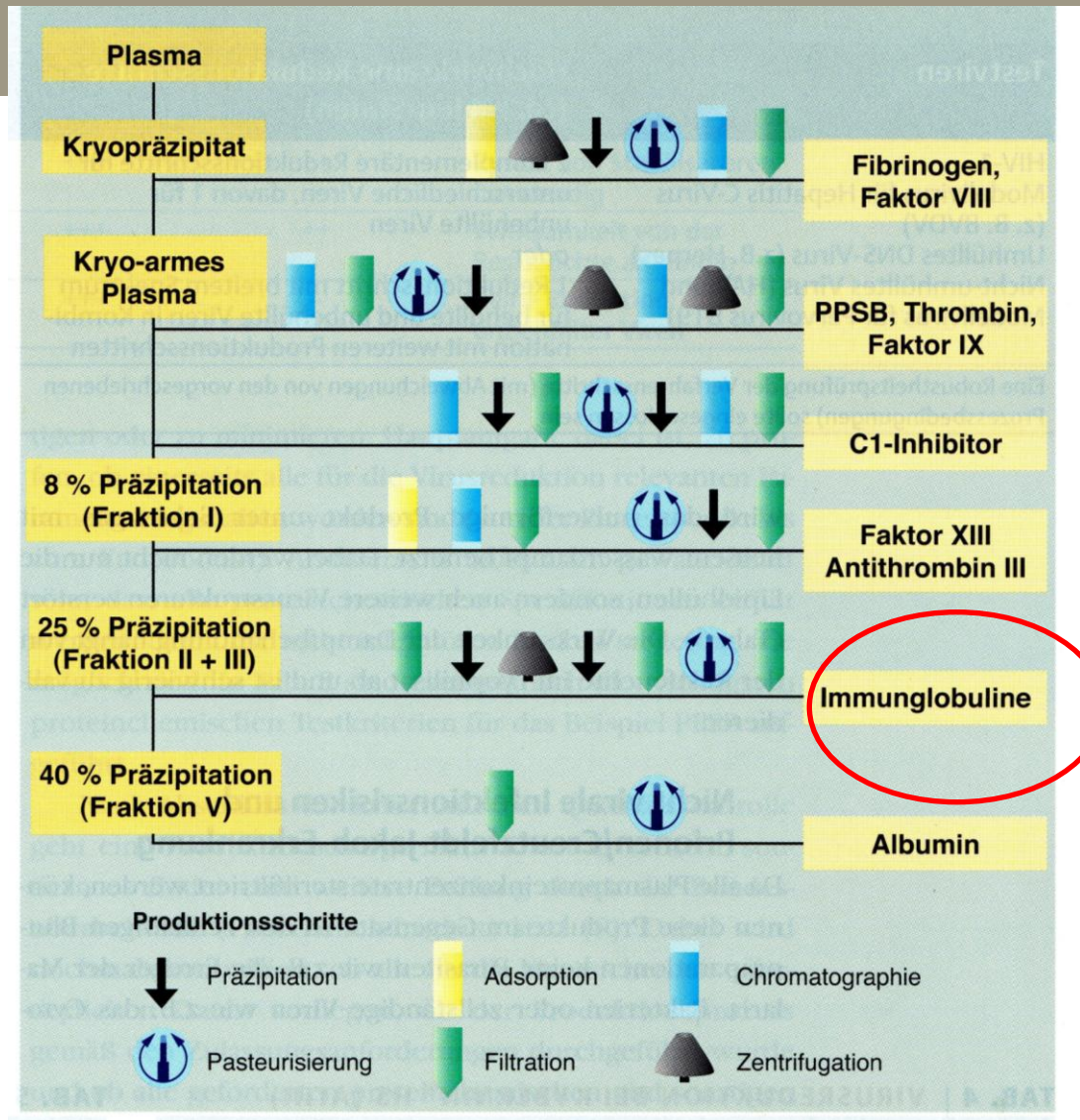
- **1946** erstmals **Plasmafraktionierung** zur Isolierung von Immunglobulinen durch E.J. Cohn und J.L. Oncley von der Harvard Medical School („*Cohn-Oncley-Fraktionierung*“) Cohn EJ et al., J Am Chem Soc (1946) 68: 459-475.
- **1952-1966** Einsatz von Immunglobulinen zur **i.m.-Injektion** beim M. Bruton Janeway CA et al., N Engl J Med (1966) 275: 826-831.
- **1962** Enzymbehandeltes (Immunglobulin zur i.v. Injektion (**IVIG**) Sgouris et al., Vox Sang (1967), 13:71-84.
- **1980/1990er Jahre: Hochgereinigte IVIG**
- **1980er Jahre:** Erste Publikationen zur **SCIG** Berger M. et al., Ann Intern Med (1980); 93:55-56.
- **1990er Jahre:** Zunehmende Anwendung der **SCIG** in Skandinavien Gardulf A et al., The Lancet (1991); 338:162-66; Gardulf et al., Immunodeficiency (1993); 4:81-84.

Humane Immunglobuline

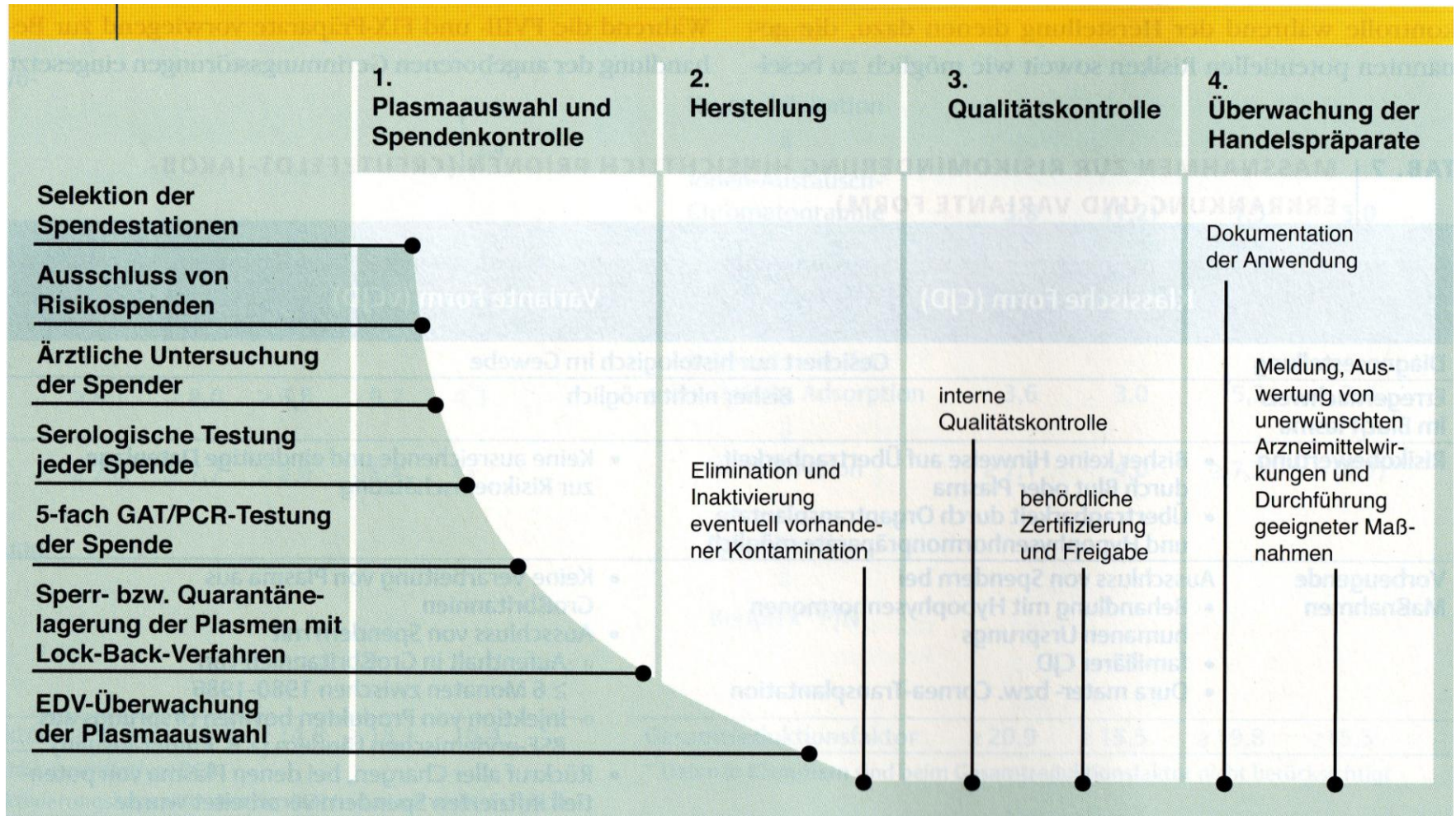


- Herstellung mittels verschiedener Verfahren (enzymatisch, chemische und / oder chromatografisch) aus menschlichem Plasma (Pool von mindestens 1.000 gesunden Spendern)
- Spezielle Anforderungen an die Spendestationen und an die jeweiligen Spender (z.B. infektiologische Untersuchungen)
- Definierte Verteilung von IgG-Subklassen, IgG-Anteil von mind. 90%
- Subkutan oder intramuskulär und intravenös zu verabreichende Präparate unterscheiden sich in Herstellung, Proteinkonzentration und Verträglichkeit; die vorgeschriebene Applikationsart ist daher streng einzuhalten.

Herstellung von Plasmaprodukten



Sicherheitskontrollen bei Blut/Plasmaprodukten





**Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur
Therapie mit Blutkomponenten und
Plasmaderivaten**

4. Auflage 2008



Indikationen

Aktuelle Leitlinien der Bundesärztekammer

Primäre Immundefekte:

- Variable Immundefektsyndrome (CVID)
- Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
- X-Chromosomal gebundene Agammaglobulinämie (M. Bruton)
- Hyper-IgM-Syndrom

Sekundäre Immundefekte

- Malignen Lymphome, multiplem Myelom, einzelne Malignomen mit Ig-Mangel
- HIV-Infektion des Säuglings und Kleinkindes mit erhöhter Infektanfälligkeit
- Chronische Immunsuppression z.B. nach allogener Knochenmarktransplantation

Indikationen

Aktuelle Leitlinien der Bundesärztekammer

Sonstige

- Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-S.)
- Sepsis
- Autoimmunerkrankungen (ITP mit Blutungsneigung und / oder vor invasiven Eingriffen, Guillain-Barre-S., Kawasaki-S.)
- Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
- Schubförmig verlaufende Multiple Sklerose
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
- Multifokale motorische Neuropathie mit Leitungsblöcken (MMN)
- Myasthenie-Syndrome („im Falle krisenhafter Verschlechterung“)

Eingeschränkte / unklare Indikationen

Aktuelle Leitlinien der Bundesärztekammer

- Wiskott-Aldrich-S. *(nur bei relevantem IgG-Mangel + Klinik)*
- Ataxia teleangiectaisa *(nur bei relevantem IgG-Mangel + Klinik)*
- IgG-Subklassendefizienz *(nur bei entsprechender Klinik)*

- Infektionsprophylaxe bei FG < 32. SSW *(kein Benefit, trotz Zulassung!)*
- Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektion *(kein Vorteil gegenüber alleiniger Virostatikatherapie, keine Zulassung!)*
- Habituelle Aborte *(signifikanter Nutzen nicht belegt)*
- Hemmkörperhämophilie *(nur bei einem Versagen einer immunsuppressiven Therapie oder im Notfall), keine Zulassung!*

Kontraindikationen

Aktuelle Leitlinien der Bundesärztekammer

- Selektiver IgA-Mangel mit nachgewiesenem Anti-IgA.
- Passagere Hypogammaglobulinämie im Kindesalter.
- Gleichzeitige parenterale Gabe von Immunglobulinen und attenuierten Lebendvakzinen (*→ mögliche Störung der aktiven Antikörperbildung; mind. 3 Monate Abstand einhalten!*).
- Unterdosierte Gaben von Immunglobulinen.

Generell gilt:

„Eine Substitution allein nach Maßgabe von **Immunglobulinkonzentrationen ohne klinische Immundefekterkrankung** ist niemals indiziert.“

Der Bedarf an Immunglobulinen

ist in Europa in den letzten 15J. auf das **2,5-fache** gestiegen!

- Bessere Diagnostik von ID
- Neue Indikationen (neurologische Erkrankungen)

Dosierung

European consensus proposal for. Eur. J. Immunol. 2014 immunoglobulin therapies

Indikation	i.v.-Dosis	Häufigkeit der Applikation
PID	Anfangs 0.4-0.8 g/kg, dann 0.2-0.8 g/kg	Alle 3-4 Wo i.v. oder 1-2x/Wo s.c. (IgG-Zielsp. 5-6 g/l)
Sek. ID	0.2-0.4 g/kg	Alle 3-4 Wo i.v. oder 1-2x/Wo s.c. (IgG-Zielsp. 5-6 g/l)
Guillain Barre-S.	0.8-1.0 g/kg oder 0.4g/kg/d	d1, i.v. 2-5d/Wo i.v.
ITP	0.4g/kg/d oder 1g/kg/d	2-5d i.v. 2d i.v.
Kawasaki-S.	1.6-2g/kg	2-5d (+ ASS) i.v.

Varianten der Immunglobulintherapie

~~i.m.-Applikation (IMiG)~~

~~Nachteile: benötigte Volumina zu groß, sehr schmerzhaft, proteolytischer Abbau von IgG im Muskel~~

i.v.-Applikation (IVIg)

s.c.-Applikation (SCIg)

Seit **2003** in Dt. für Kinder und Erwachsene jeden Alters **zugelassen!**

Vergleich SCIG vs. IVIG



	SCIG	IVIG
Zugelassen für angeb. und erworbenen Ak-Mangel	Ja	Ja
Behandlungsintervalle	1-2x/Woche	Alle 3-4 Wochen
Heimtherapie	Ja	Nein

Zugelassene Ig-Präparate

(Paul-Ehrlich-Institut, „PEI-Liste“)

Insgesamt 42 zugelassene Präparate, davon 5 SCIG

Präparat	Applikationsart
Beriglobin® (CLS Behring)	s.c., i.m.
Gammanorm® (Octapharma)	s.c., i.m.
Hizentra® (CSL Behring)	s.c.
HyQvia® (Baxter Innovations, Wien)	s.c.
Subcuvia (Baxter Dt.)	s.c.

SCIG-Therapie

- Allgemeines:
 - 3 Jahre haltbar bei +2C° bis +8C°, 1 Monat bei RT
 - Hochrein (IgA < 0,05%)
 - 16-16,5% Lösung mit einem IgG-Gehalt von >95%
 - Angestrebter IgG-Spiegel > 6g/l
- Applikation:
 - Mittels einer Spritze, einer Spritzenpumpe und einer Infusionsnadel in Bauchwand oder Oberschenkel
 - Infusionstechnik einfach und leicht zu erlernen, häusliche Applikation möglich
 - Kurze Infusionszeiten, aber höhere Applikationsfrequenz (i.d.R. 1-2x/Wo)

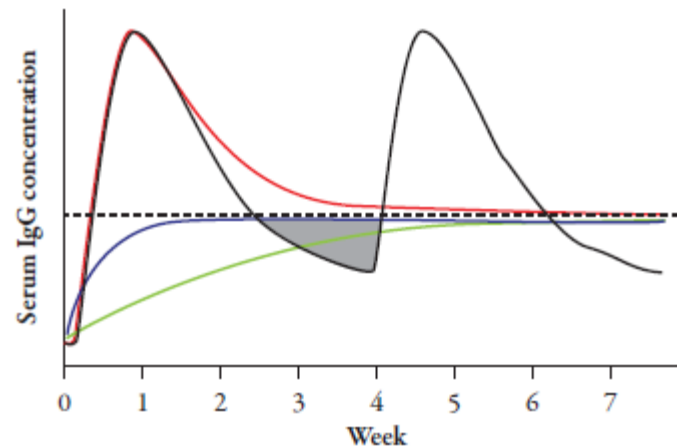
SCIG-Therapie

Dosierungs- und Infusionsgeschwindigkeit

Gewicht (in kg)	0,4g/kg/Mo*	Dosis/Wo	Dosis in ml	Infusionsdauer mit	
				1 Pumpe	2 Pumpen
16	6 g	1,65 g	10	30 min	15 min
33	13,2g	3,3 g	20	60 min	30 min
50	20g	5 g	30	90 min	45 min
66	26,5 g	6,6 g	40	120 min	60 min
82,5	33 g	8,25 g	50	150 min	75 min

- Empfohlene Dosierung bei primären Immundefekten: 0,4-0,8 g / kgKG / Monat
- Infusionsmenge/Stelle: 5-10(-20)ml, Infusionsgeschwindigkeit: 1-20ml/h

- Erreichbare Serum IgG-Spiegel bei beiden Applikationsformen vergleichbar
- **IVIG**: max. Serumkonz. nach 6-12h, Talspiegel nach 2(-4?) Wochen
- **SCIG**: nach 20 min im Serum nachweisbar, konstante Serumkonzentration auf Dauer bei regelmäßiger Applikation (1-2x / Wo)



- IVIG
- - - Average daily IgG level with IVIG
- SCIG
- IVIG loading + SCIG maintenance
- Loading with SCIG
- Higher risk zone between two IVIG infusions

IVIG vs. SCIG:

Wirksamkeit, Infektionen, Hospitalisationsrate

Abolhassani H et al., J Clin Immunol, 2012 (Review und Metaanalyse (47 Publikationen))

- **Infektionsrate:** kein signifikanter Unterschied
- **Mittlere Infektionsdauer** (Dauer der Antibiotikagabe): 78d (IVIG) vs 58d (SCIG), statistisch nicht signifikant ($p=0.156$)
- **Hospitalisation:** 14.8% bei Patienten mit IVIG vs. 0% bei Patienten mit SCIG (Jolles et al. 2011), andere Studien zeigen keinen signifikanten Unterschied
- **Antibiotikagabe:** Reduktion von 66% (IVIG) auf 41.6% nach 6 Monaten SCIG



IVIG vs. SCIG:

Quality of Life, Zufriedenheit der Patienten

Abolhassani H et al., J Clin Immunol, 2012 (Review und Metaanalyse (47 Publikationen))

- Deutliche Steigerung der Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten nach Wechsel von IVIG auf SCIG
 - Bessere Toleranz, flexiblere Applikationszeiten, kein i.v. Zugang nötig, kaum signifikante Nebenwirkungen, stabile IgG-Werte
- Dennoch präferieren Patienten auch IVIG!
 - Ängste vor NW / Komplikationen zu Hause, vor regelmäßigen Nadelstichen



PD Dr. Claudia Blattmann 29. November 2014

IVIG vs. SCIG:

Nebenwirkungen

Abolhassani H et al., J Clin Immunol, 2012 (Review und Metaanalyse (47 Publikationen))

- **SCIG:** hohe Rate an Lokalreaktionen(90-100%) vs 32% bei IVIG, aber mild, gute Toleranz
- **IVIG:** systemische Reaktionen (bei 2-27% aller Infusionen), 18% der Patienten mit IVIG brauchen eine Prämedikation vs 0% der Patienten mit SCIG (Borte M et al., Klein Padiatr 2005)



Nebenwirkungen IVIG

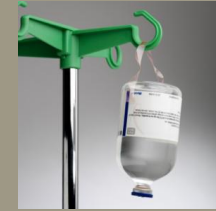
Influenzaartige Erkrankungen Unwohlsein, Müdigkeit, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Reaktionen am Injektionsort	Gelegentlich (1/100-1/1000)
Fieber	Häufig (1/10 – 1/100)
Kopfschmerzen	häufig
Übelkeit/Erbrechen	gelegentlich
Arthralgie	gelegentlich
Arterielle Hypotension	gelegentlich
Schwindel	gelegentlich
Anaphylaktischer Schock, aseptische Meningitis, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen, thrombembolische Komplikationen	Selten (< 1:10.000)



- **IVIG**: meist mit Krankenhausaufenthalt verbunden, Dauer ½ d alle 3-4 Wo
- **SCIG**: Infusion zu Hause, 0.8-3.7h 1-2x/Wo
- **Kosten** (Beaute J et al., Clin & Exp Immunol 2009):
 - Heim-IVIG 19.184€
 - IVIG (Krankenhaus) 25.583€
 - SCIG 24.952€
- **Kostenreduktion nach Umstellung von IVIG auf SCIG?** (Abolhassani H et al., J Clin Immunol, 2012)
 - 25-33% (11.000 US\$ / Patient/Jahr) in Schweden (Gardulf A et al., Lancet 1995)
 - 50% (17-77 Mio €) in Deutschland (Hogy B et al., Eur Health Econ 2005)

Kostenanalyse SCIG vs. IVIG

Univ.kinderklinik Heidelberg 2007



	SCIG	IVIG
Ig-Präparate	19,30 Euro/kgKG/Mo (12,30-31,40 Euro)	26,80 Euro/kgKG/Mo (14,50-41,50 Euro)
Monatliches sonstiges Verbrauchsmaterial	186,36 Euro	-
Pumpenanschaffung (ca. alle 5-10 J.)	3581,61 Euro	-
Klinikaufenthalte (alle 3-4 Wochen 1 Tag)	-	757,50 Euro (inkl. der Ig-Präparatkosten)
Summe/Monat (Bsp. 30kgKG)	807,99 Euro (inkl. Pumpenkosten/7J.)	757,50 Euro

Vergleich SCIG vs. IVIG



	SCIG	IVIG
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • Kaum Nebenwirkungen • Konstante Ig-Spiegel • s.c. Injektion • Mehr Lebensqualität / Mobilität / Flexibilität • (Kostenreduktion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion nur alle 3-4 Wochen • Applikation höherer Dosen unkompliziert • Schnelle Anhebung des IgG-Spiegels im Blut • Infusion im „medizinischen Umfeld“ • Intensiverer Arzt-Patientenkontakt
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitaufwand • Eigenverantwortung • Häufigere Injektionen • Applikation hoher Dosen komplizierter • Angst vor Nebenwirkungen zu Hause • Angst vor dem „selber Stechen“ 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Talspiegel im Intervall • Regelmäßige tagesstationäre Krankenhausaufenthalte → Fehltage • Weniger Flexibilität • i.v. Injektion (Cave Venenverhältnisse bei Kdr.) • Mehr systemische Nebenwirkungen • (Kosten)

Und so geht es...



Foto 1:
Bereitstellen der benötigten Materialien.



Foto 2:
Aufziehen der Ampulle mit Einmalspritze.



Foto 3:
S.c.-Infusionsset oder Butterfly an der
aufgezogenen Spritze befestigen, Einstich
der Nadel unter 90°C

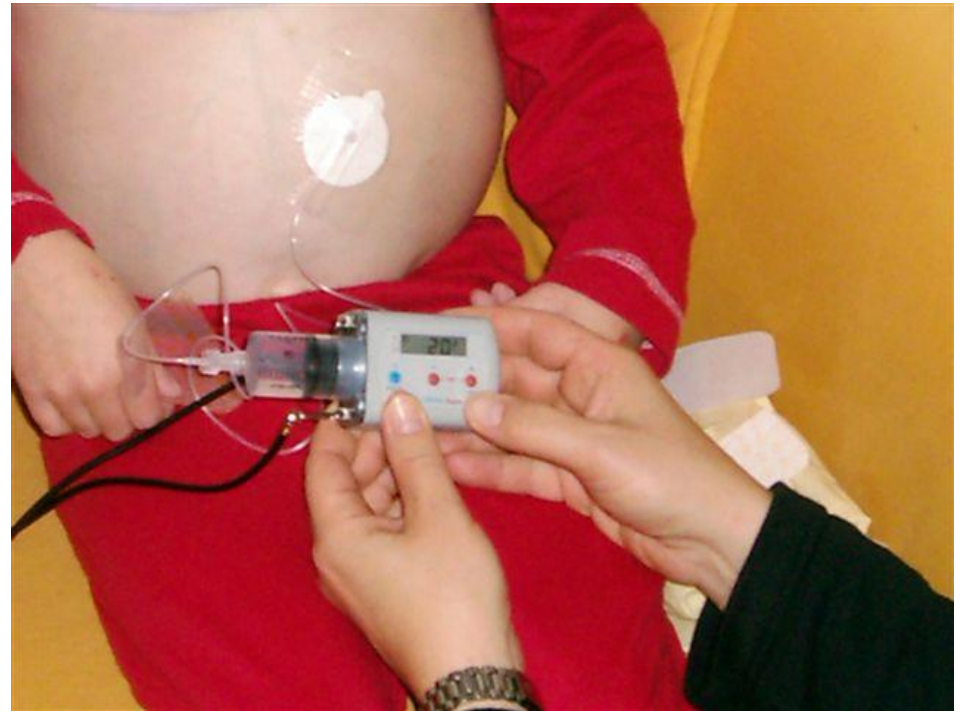


Foto 4:
Einlegen der Spritze in die Pumpe,
Beginn der Infusion



Foto 5:
Infusionsdauer ca. 20-30 min
(10ml)



Foto 6:
Kleine transiente Schwellung
(bei Infusionsende)

Zusammenfassung

- Klare Indikationsstellung zur Immunglobulintherapie
- SCIG mit IVIG bzgl. Effektivität & Kosten vergleichbar.
- Vorteile der SCIG:
 - Erhöhtes Maß an Unabhängigkeit, Flexibilität (dadurch bessere Compliance und Zufriedenheit)
 - Kaum systemische Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit.

Vielen Dank.



PD Dr. Claudia Blattmann 29. November 2014