



AWMF-Register Nr.	027/052	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

S3-Leitlinie

„Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“

AWMF-Register-Nr. 027/052

01. September 2012

Koordination: J. Krudewig; Prof. Dr. T. Niehues, Krefeld

Teilnehmende Fachgesellschaften/Vertreter:

Moderation der Konsensuskonferenz: PD Dr. H. Sitter (AWMF)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V.

Dr. G. Dückers, Krefeld; PD Dr. H. von Bernuth, Berlin

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

Dr. P. Habermehl, Mainz

Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V.

Dr. U. Burkhard-Meier, Mönchengladbach

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.

PD Dr. R. Marks, Freiburg; PD Dr. K. Franke, Siegen

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.

Prof. Dr. R. Müller, Dresden

Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.

Prof. Dr. H.-H. Peter, Freiburg

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.

Prof. Dr. W. Kern, Freiburg

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. G. A. Müller, Göttingen

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. V. Wahn, Berlin; Dr. M. Hönig, Ulm

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Prof. Dr. M. Borte, Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.

Prof. Dr. J. Liese, Würzburg

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. T. Welte, Hannover

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Prof. Dr. M. Schneider, Düsseldorf

Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V.

K. Kugel, Velbert

**Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten/
Krankengymnasten (ZVK) e. V.**

D. Pfeiffer-Kascha, Wuppertal

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V.

Prof. Dr. T. Lehrnbecher, Frankfurt

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.

Prof. Dr. U. Baumann, Hannover

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Prof. Dr. E. Förster-Waldl, Wien

Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie

PD Dr. P. Späth, Bern

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie / Swiss Society of Paediatrics

Prof. Dr. D. Nadal, Zürich

Korrespondenz:

Johanna Krudewig

HELIOS Klinikum Krefeld

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Lutherplatz 40

47805 Krefeld

Tel.: 02151-324065

Fax: 02151-322334

johanna.krudewig@helios-kliniken.de

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Ziele

III. Methodik

IV. Leitlinie

IV.1. Immunglobulinsubstitution

1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung
2. Wirksamkeit
3. Indikationen
 - Agammaglobulinämie*
 - Hypogammaglobulinämie*
 - Hyper-IgM-Syndrome*
 - IgG-Subklassenmangel*
 - Spezifischer Antikörpermangel*
4. Durchführung
 - a. Applikationsform
 - i. *IVIg*
 - ii. *SCIg*
 - iii. *IMIg*
 - b. *Heimtherapie*
 - c. *Dosierung und Therapiesteuerung*
 - i. *IVIg*
 - ii. *SCIg*
 - iii. *Umstellung von IVIg zu SCIg*
 - d. *Monitoring*
 - e. *Infusionsgeschwindigkeiten*
 - i. *IVIg*
 - ii. *SCIg*
5. *Management unerwünschter Wirkungen*
 - a. *Anti-IgA-Antikörper*
 - b. *Transfusionsreaktionen*
 - c. *Transmission von Pathogenen*

IV.2. Supportive Maßnahmen

1. *Antiinfektiöse Therapie*
2. *Impfungen*
3. *Physiotherapie/Atemphysiotherapie*
4. *Weitere supportive Maßnahmen*

V. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Präparate und Herstellungsverfahren

Präparateübersicht

Tabelle Studienübersicht: Präparatevergleiche und Zulassungsstudien

Literaturangaben

I. Einleitung

Leitlinien bezwecken, Empfehlungen auf der Grundlage empirischer Nachweise des aktuellen Wissensstandes primär in Form von klinischen Studien aber auch auf Praxiserfahrung zu geben. Die Erstellung von Leitlinien erfolgt nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin (Evidence-based-medicine). Dieses Ziel wird durch die Evaluation der wissenschaftlichen Evidenz einer speziellen Fragestellung/Behandlungsform durch systematische Literaturrecherche und formale Konsensusfindung durch einen Expertenrat erreicht. Je nach Fragestellung und verfügbarer Studienlage ergeben sich verschiedene Evidenzgrade, die zusammen mit Empfehlungsgraden durch den Expertenrat angegeben werden. Im Gegensatz zu systematischen Übersichtsarbeiten ist das primäre Ziel einer Leitlinie, konkrete Entscheidungshilfen als Handlungsempfehlungen in Form von Kernaussagen zu geben. Die nachfolgenden Empfehlungen richten sich an alle, die an der Betreuung und Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit primären Antikörpermangelkrankungen beteiligt sind (s.u.).

Leitlinien sollen Entscheidungshilfen in spezifischen Situationen geben, die aber nicht als handlungsbindend angesehen werden. Sie geben den aktuellen Stand des Wissens wieder, ersetzen nicht die Betreuung und Interaktion mit einem klinisch-immunologisch erfahrenen Arzt oder Zentrum und entbinden den Anwender nicht von der individuellen Entscheidungsfindung (siehe auch Deutsches Instrument zur Leitlinienbewertung, www.delbi.de).

Primäre Immundefekte werden nach der International Union of Immunological Societies (IUIS) klassifiziert (Tab.1). „Immundefekte, bei denen ein Antikörpermangel im Vordergrund steht“ stellen die häufigste Form primärer Immundefekte dar und werden im Folgenden als „primäre Antikörpermangelkrankungen“ bezeichnet. Diese Leitlinie beschränkt sich auf die Therapie dieser Erkrankungsgruppe.

Therapeutische Optionen, die sich auf andere Formen primärer Immundefekte beziehen, werden hier nicht berücksichtigt. Sekundäre Antikörpermangelzustände, die im Rahmen eines erworbenen Immundefektes, maligner Grunderkrankung oder eines Verlustsyndroms auftreten können sind ebenfalls nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Tab.1. Übersicht Immundefekte nach IUIS Klassifikation (IUIS Update 2011) (Al-Herz; 2011)

1. Kombinierte B- und T-Zell Immundefekte
2. Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
3. **Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht**
4. Störungen der Immunregulation
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der natürlichen Immunität
7. Autoinflammatorische Syndrome
8. Komplementdefekte

Primäre Antikörpermangelkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Störungen, die auf unterschiedlicher Pathogenese beruhen. Eine Übersicht über die Unterteilungen nach IUIS innerhalb dieser Gruppe gibt Tabelle 2 (s.u.). Im Vordergrund steht die Unfähigkeit zur ausreichenden Antikörperantwort auf Pathogene (siehe Tab. 2). Die klinischen Befunde primärer Antikörpermangelsyndrome - unabhängig von der Ätiologie - sind gehäuft rezidivierende bakterielle Infektionen. Besonders betroffen sind die Atemwege durch Infektionen mit bekapselten bakteriellen Erregern, bei denen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und Mykoplasmen dominieren,

aber auch der Gastrointestinaltrakt mit Infektionen durch *Giardia lamblia*, *Campylobacter*, *Helicobacter* und Enteroviren betroffen ist.

Tab. 2: Primäre Antikörpermangelkrankungen (UIS Update 2011) (Al-Herz; 2011)

	Serumimmunglobuline	Klinisches Bild
1. schwere Reduktion aller Serumimmunglobulin-Isotypen mit stark verminderten oder fehlenden B-Zellen	Agammaglobulinämie/ alle Isotypen vermindert	Schwere bakterielle Infektionen
2. schwere Reduktion von mindestens zwei Immunglobulin-Isotypen mit normaler oder verminderter B-Zell-Anzahl	Hypogammaglobulinämie/ IgA und IgG vermindert, evtl. IgM vermindert	Bakterielle Infektionen, autoimmune, granulomatöse, lymphoproliferative Erkrankungen
3. Reduktion von Serum IgG und IgA mit normalen oder erhöhten IgM und normaler B-Zell-Anzahl	IgA und IgG vermindert, IgM erhöht (HyperIgM)	Opportunistische Infektionen, Neutropenie, autoimmune Erkrankungen
4. Isotypen-oder Leichtkettendefekt mit normaler B-Zell-Anzahl	IgG-Subklassenmangel oder selektiver IgA-Mangel	Asymptomatisch oder rezurrenente bakterielle Infektionen
5. Spezifischer Antikörpermangel mit normaler IgG- und B-Zell-Anzahl	normal	Unfähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden (nach Impfung)
6. transiente Hypogammaglobulinaemie des Kindesalters	IgA und IgG vermindert	Asymptomatisch

Der selektive IgA-Mangel ist die häufigste primäre Antikörpermangelkrankung (Prävalenz in nordischen Ländern etwa 1:700). Er bedarf meist keiner Therapie. Das „variable Immundefektsyndrom“ („Common Variable Immunodeficiency; CVID“) (geschätzte Prävalenz 1:20.000 bis 1:50.000) und die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie („X-linked Agammaglobulinämie; XLA“) (geschätzte Prävalenz etwa 1:200.000) (Cunningham-Rundles & Bodian, 1999) sind die häufigsten Antikörpermangelkrankungen, welche eine Therapie erfordern. Eine telefonische Befragung von Boyle (Boyle und Buckley 2007) ergab 2007 eine Prävalenz von rund 1:1200 diagnostizierten Immundefektsyndromen in den USA. Die wahre Inzidenz und Prävalenz von Antikörpermangelkrankungen ist unbekannt, wobei von einer hohen Anzahl von nicht diagnostizierten Fällen ausgegangen werden muss.

Die Seltenheit dieser Erkrankungen aber auch ihre variablen klinischen Erscheinungsformen begründen diese verzögerte Diagnosestellung. Eine damit verbunden verzögerte Therapieeinleitung können zu schwerer Morbidität und vorzeitiger Mortalität führen (Studien s.u.). Eine frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung ist von Bedeutung, um Organschäden wie chronischen Sinusitiden, Bronchiektasen, Cor pulmonale bei pulmonaler Hypertonie oder Malabsorptionssyndromen vorzubeugen.

Die oft mehrjährige **Verzögerung der Diagnose** von Antikörpermangelsyndromen in den USA und England ist wiederholt belegt (Joshi, Iyer, Hagan, St Sauver, & Boyce, 2009) (Oksenhendler et al., 2008) Seymour, Miles, & Haeney, 2005) (Blore & Haeney, 1989) (Quinti et al., 2007).

In Deutschland gibt es anhand des ESID Registers (Gathmann, Binder, Ehl, & Kindle, 2012) Hinweise dafür, dass eine erhebliche Zahl nicht diagnostizierter Fälle mit primären Immundefekten existiert. Im europäischen Vergleich beträgt die minimale Prävalenz anhand gemeldeter Fälle in Deutschland 1,3/100000. Diese minimale Prävalenz liegt dagegen mit 4,9/100000 in Frankreich deutlich höher. Insgesamt hat sich seit 1987 keine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Diagnose bei CVID gezeigt.

Diese hohe Dunkelziffer hat Anlass zur Gründung von Awareness-Kampagnen wie FIND-ID (www.find-id.org) unter Beteiligung von Selbsthilfegruppen, Patienten, Eltern und Ärzten (www.dsai.org) sowie der Plasma verarbeitenden Industrie gegeben. Für Patienten und Angehörige werden bundesweit strukturierte und validierte Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten (www.PID-Schulung.de) (s.u.).

Die Therapieziele für Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen zeigt Tabelle 3.

Tab.3. Ziele der Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelsyndromen

- Prophylaxe akuter und chronischer Infektionen
- Therapie von Infektionen und Endorganschäden
- Erhaltung einer bestmöglichen Lebensqualität (Health-related-Quality-of-Life)
- Vermeidung von Spätschäden bzw. deren Progress
- Vermeidung von Therapiekomplikationen
- positive Beeinflussung des Krankheitsverständnisses
- psychosoziale Begleitung der Erkrankten und ihrer Familie
- Sorge für eine störungsfreie somatische und psychosoziale Entwicklung

Die Variabilität der klinischen Manifestationen erfordert eine interdisziplinäre Betreuung betroffener Patienten und umfasst neben den Hausärzten bzw. niedergelassenen Pädiatern immunologisch erfahrene Ärzte, je nach klinischer Präsentation Internisten, Hämatonkologen, Pneumologen, Gastroenterologen, Rheumatologen, Infektiologen, sowie Hals-Nasen-Ohren-Ärzte sowie alle weiteren Ärzte aus Fachbereichen im ambulanten, stationären und rehabilitativen Versorgungsbereich, die an der Betreuung beteiligt sind. Die interdisziplinäre Versorgung sollte in enger Zusammenarbeit mit Pflegediensten, Physiotherapeuten, Psychologen und Sozialarbeitern erfolgen. Die Patienten sollten auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

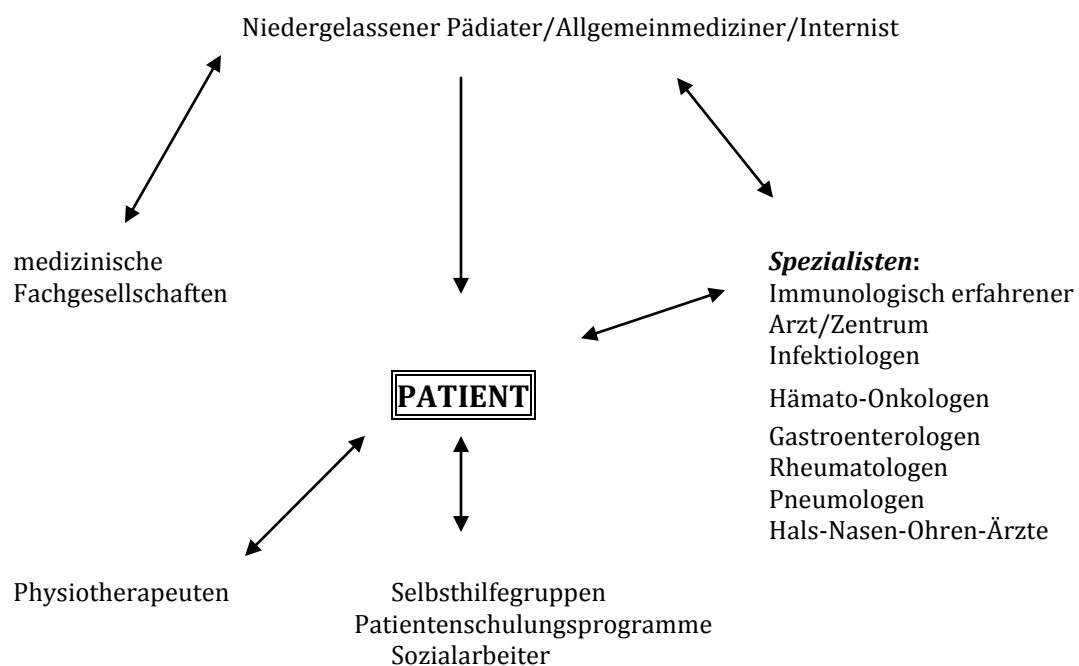


Abb. 1: Beteiligte an der interdisziplinären Versorgung

II. Ziele

Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung einer interdisziplinären S3-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelsyndrome. Im Vordergrund stehen die Formulierungen der Kernaussagen zur Substitution mit polyvalenten humanen Immunglobulinpräparaten und Angaben zu Indikation, Dosierung, Applikationsformen, Monitoring/Therapiesteuerung und dem Management unerwünschter Wirkungen. Weiterhin werden supportive Therapieelemente berücksichtigt.

Diese Leitlinie richtet sich an Ärzte aller Fachrichtungen, die mit der Betreuung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen betraut sind, sowie an Betroffene bzw. Eltern betroffener Kinder. Sie bezieht sich auf alle Stadien der Erkrankungen und kann im ambulanten, stationären sowie rehabilitativen Bereich angewendet werden.

Durch die Empfehlungen der Leitlinie soll die Versorgung von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen durch klare Angaben zur Indikation und Durchführung verbessert und unnötige Maßnahmen/Therapien vermieden werden.

Weiterhin sollen ethische Aspekte der Gewinnung vom Ausgangsmaterial dieses menschlichen Blutproduktes beachtet und die letztlich begrenzte Verfügbarkeit zur angemessenen Nutzung und Vermeidung überflüssiger Therapien anhalten.

Dem anwendenden Arzt sollen praktische Hilfestellungen bei der Versorgung von betroffenen Patienten gegeben werden.

III. Methodik

Zur Beurteilung der aktuellen Evidenz wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche mit den Begriffen der Abbildung 2 über PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Als Stichtag wurde der 13.11.2011 gewählt. Die Suche ergab 46033 Publikationen, die durch weitere Einschränkungen (limits: humans, clinical trial, english) auf 2323 reduziert wurden. Durch manuellen Ausschluss von klinischen Studien zur Diagnostik, erworbenen Antikörpermangelkrankungen sowie zu weiteren Immundefektsyndromen wurden schließlich 71 Studien ausgewählt und zur Evaluation der Evidenz verwendet. Es erfolgte eine systematische Einteilung sowie eine Bewertung der Methodik der einzelnen Studien.

Einzelne Studien wurden von Vertretern beigesteuert und in das Manuskript übernommen. Diese konnten zu dessen Qualität beitragen, haben jedoch keinen Einfluss auf die Kernaussagen genommen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden bestimmte Aspekte der Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt (z.B. neuere, in Deutschland nicht zugelassene Applikationsart „Rapid-push“, Schwangerschaft) und waren nicht Bestandteil der Konsensuskonferenz.

Suchbegriffe PubMed:

cvid OR primary antibody deficiency OR hypogammaglobulinaemia OR hypogammaglobulinemia OR antibody immunodeficiency OR agammaglobulinaemia OR agammaglobulinemia OR common variable immunodeficiency OR immunoglobulin replacement OR intravenous immunoglobulin OR intravenous immunoglobulins OR intravenous gammaglobulin OR intravenous immune globulin OR intravenous gamma-globulin OR high OR hyper IgM Syndrome OR selective antibody deficiency OR subclass deficiency OR scig OR subcutaneous immunoglobulin OR subcutaneous immunoglobulins OR ivig OR IGIV OR transient hypogammaglobulinemia of infancy NOT hiv NOT aids

→ 46033 Treffer

Limits: Humans, Clinical Trial, English, publiziert bis 13.11.2011

→ 2323 Treffer

manueller Ausschluss von Studien zu Diagnostik, erworbenen Antikörpermangelkrankungen wie CLL, HIV, sowie KMT

→ Ergebnis: n=71**Studien, die eingeschlossen und ausgewertet wurden**

Abb.2. PubMed-Literatursuche mit Zugriff am 13.11.2011

Auf Grundlage der empirischen Daten wurden im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz mittels formaler Konsensusfindung am 16. November 2011 in Frankfurt Kernaussagen formuliert. Diese wurde durch Herrn PD Dr. Sitter (AWMF) moderiert und es fand die formale Konsentierung der Kernaussagen durch einen nominalen Gruppenprozess statt (siehe Protokoll der Leitlinienkonferenz im Leitlinienreport). Dieser wurde ergänzt durch das Delphi-Verfahren. Es nahmen Vertreter aller Fachgesellschaften und 79,2% der Konsensusgruppe an der Konferenz teil. Alle Vertreter beteiligten sich aktiv an der Manuskripterstellung.

Nach Abschluss des Konsensusprozesses hat eine externe Begutachtung durch Prof. Dr. R. Seger (Zürich) stattgefunden.

Tab. 4: Graduierung der Evidenz (nach www.cochrane.de/evidenz-empfehlung)

Grad	Evidenz
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studie
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommission; beschreibende Studien

Tab. 5: Empfehlungsgrade (www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/empfehlungs-staerke-klasse-haertegrad)

A	Starke Empfehlung
B	Empfehlung
0	Empfehlung offen

Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit der hier vorliegenden Leitlinie wurde auf drei Jahre ab Veröffentlichung festgelegt, für eine Überarbeitung verantwortlich sein werden J. Krudewig und Prof. Dr. T. Niehues.

Interessenkonflikte

Abgaben zu Interessenkonflikten der Teilnehmer sind tabellarisch Leitlinienreport angegeben, alle Teilnehmer geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Finanzierung

Die Erstellung der Leitlinie wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin sowie durch die Forschungsförderung der HELIOS Kliniken finanziell unterstützt. Alle Teilnehmer haben sich ehrenamtlich beteiligt.

IV. Leitlinie

IV.1. Immunglobulinsubstitution

IV.1.1. Voraussetzungen zur Therapieeinleitung

Voraussetzung für die Indikationsstellung einer Immunglobulinsubstitution ist eine gesicherte Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung. Eine Übersicht über die Diagnostik primärer Immundefekte gibt die kürzlich erschienene AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik Primärer Immundefekte“ (Farmand et al., 2011). Hier werden Warnzeichen und Leitsymptome einer pathologischen Infektanfälligkeit zur Identifizierung eines primären Immundefektes dargestellt (siehe Tab. 6 und 7) und Empfehlungen zur immunologischen Basisdiagnostik gegeben. So wird bei dem Verdacht auf einen primären Immundefekt zunächst eine Basisdiagnostik mit Bestimmung der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) und eines Blutbildes mit Differentialblutbild empfohlen. Eine erweiterte Diagnostik mit der Untersuchung von IgG-Subklassen, Lymphozytentypisierung, Bestimmung von Elementen des Komplementsystems und Impfantikörpern sollte in Zusammenhang mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik oder Praxis erfolgen. Weiterhin wird eine Übersicht über immunologische Notfälle gegeben, die einen sofortigen Kontakt zu einer in Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfordern.

Tab. 6: Pathologische Infektanfälligkeit aus (Farmand et al., 2011)

Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren:	
Warnzeichen für primäre Immundefekte	
Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe
2.	Immundysregulation: „ GARFIELD “ Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
3.	Gedeihstörung Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe

4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie

Tab. 7: Immunologische Notfälle (Farmand et al., 2011)

Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/ μ l, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API Homepage (www.kinderimmunologie.de), bei www.FIND-ID.net und der DGfI Homepage (www.immunologie.de) zu finden.

Bei Diagnosestellung (s.u.) steht die vollständige Aufklärung der Patienten sowie der Familienangehörigen über die Konsequenz der Diagnose und die Notwendigkeit der lebenslangen Therapie sowie das mögliche Auftreten von Komplikationen im Vordergrund.

Die Substitution von polyvalenten Immunglobulinen als menschliches Blutprodukt bedarf einer umfassenden Aufklärung über die Risiken einer Transmission von Pathogenen, über mögliche unerwünschte Wirkungen sowie einer schriftlichen Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters. Die Applikation muss gemäß den gesetzlichen Rahmenbedingungen erfolgen. Es bestehen Vorgaben zu Aufklärungs-, Anwendungs- und Dokumentationspflicht analog zur Transfusion von anderen Blutprodukten durch die Transfusionsgesetzgebung der einzelnen Länder.

IV.1.2. Wirksamkeit

Die Immunglobulin-Substitution wird mit polyvalenten Immunglobulinen gesunder Plasmaspender durchgeführt. Die Wirkung beruht auf der Fähigkeit von IgG-Antikörpern, Bakterientoxine, Superantigene und Viren zu neutralisieren sowie Komplement zu aktivieren, und Phagozytose und antikörpervermittelte Zytotoxizität zu fördern. Einige Patienten können zusätzlich von den immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften der Immunglobuline profitieren.

Es ist unumstritten, dass die Immunglobulinsubstitution die Infektionsrate reduziert. Die Immunglobulinsubstitution bei Diagnosestellung ist entscheidend bestimmt somit die Prognose. Ein frühzeitiger Therapiebeginn senkt die Pneumonieinzidenz und das Fortschreiten bzw. die Entstehung von chronischen Folgeschäden wie chronischer Lungenkrankheit und Reduktion der Lungenfunktion (Tarzi, 2008).

Es gibt keine Vergleichsstudien, die eine Immunglobulinsubstitution mit Placebo oder Therapieverzicht vergleichen. Eine solche Studie wäre nach derzeitigem Wissensstand ethisch nicht vertretbar. In retrospektiven bzw. prospektiven, nicht-kontrollierten Studien ist belegt, dass bei primären Antikörpermangelkrankungen die Immunglobulintherapie zu einer Reduktion der Rate an bakteriellen Infektionen, Antibiotikabedarf, Fieber, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte führt

(Aghamohammadi, Moin, et al., 2004; Busse, Razvi, & Cunningham-Rundles, 2002; Cunningham-Rundles et al., 1984; de Gracia et al., 2004; Quartier et al., 1999; Roifman et al., 2003; Skull & Kemp, 1996).

Zudem ist für eine Arzneimittelzulassung erforderlich zu zeigen, dass die Rate schwerer Infektionen unter Substitutionstherapie <1 pro Patientenjahr bleibt. Die Summe der Resultate der neueren klinischen Zulassungsstudien, die gemäss modernsten Vorgaben der Behörden prospektiv durchgeführt wurden, belegen die Wirksamkeit der Immunglobulin Therapie ebenfalls.

Retrospektive Studien zur Effektivität der Immunglobulinsubstitution zeigten anhand von 50 Patienten mit CVID bzw. 23 und 31 Patienten mit Agammaglobulinämie eine signifikante Reduktion der Pneumonieinzidenz unter Substitution (Aghamohammadi, Moin, et al., 2004; Busse et al., 2002) (Quartier et al., 1999). De Garcia zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion von Infektionen pro Patientenjahr, wenn die IgG-Konzentration bei über 6 g/L stabilisiert wurde, anhand einer prospektiven Studie zur Reduktion der chronischen Lungenschäden (de Gracia et al., 2004). Hier wurde an 24 erwachsenen Patienten mit der Erstdiagnose eines CVID die Infektionsrate vor und nach Einleitung einer intravenösen Immunglobulinsubstitution mit einem Zieltalspiegel von 6 g/L verglichen. Weiterhin wurden Lungenfunktionstests und HRCT-Befunde zur Erfassung chronischer pulmonaler Schäden über zwei Jahre beobachtet. Unter adäquater Immunglobulinsubstitution kam es bei bereits bestehenden Lungenschäden zu keiner wesentlichen weiteren Verschlechterung, Patienten ohne vorbestehende Lungenschäden entwickelten diese nicht. Studien mit längerer Beobachtungsdauer liegen nicht vor.

Retrospektive Analysen der Pneumonieinzidenz vor und nach Beginn der Immunglobulinsubstitution an Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen ergaben eine Reduktion der Pneumonierate unter Immunglobulinsubstitution (Busse et al., 2002; Cunningham-Rundles & Bodian, 1999; de Gracia et al., 2004)(Lucas, 2010). Weiterhin zeigte eine retrospektive Studie an 248 CVID-Patienten unter Immunglobulinsubstitution, dass die Mortalität in dieser Gruppe mit niedrigen Immunglobulintalspiegeln assoziiert war (Cunningham-Rundles and Bodian, 1999). Eine Übersicht über Studien zur Wirksamkeit der Immunglobulinsubstitution gibt Tabelle 8.

Tab. 8: Studienübersicht: Wirksamkeit Immunglobulintherapie

Year	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Nolte, Pirofsky, Gerritz, & Golding, 1979), 1979	RCT	CVID/XLA	20	IVIg 150mg/kg/month vs. IMIg randomized, controlled	0,3 vs 0,1 infection/month	no
(Cunningham-Rundles et al., 1984), 1984	PC	CVID = 19 XLA = 1 Agammagl. with thymoma =1	21	IVIg 300mg/kg/month for 12 month vs. previous IMIg	Reduction of antibiotic use (total 3249 days to 1820 days), days of illness 834 to 258	no
(Roifman et al., 1985), 1985	PC	Adults, CVID and XLA	7	IVIg 600mg/kg/month vs. previous IMIg for six to 12 month	Reduction in infection rate (25 vs. 4 per year)	yes
(Bernatowska et al., 1987), 1987	PC, CO	Children, AD	12	IVIg 500mg/kg/month vs. 150mg/kg/month	Significant reduction in infection rate	Not mentioned
(Skull & Kemp, 1996), 1996	RCS	Children; CVID = 3, XLA=10; HlgM=3; Subclass-deficiency=2	18	Mean dose of 410mg/kg/month, 162 treatment years	Incidence of pulmonal infections equal to peer group in normal population, incidence of pneumonia: 0,05	yes
(Busse et al., 2002), 2002	RCS	CVID	50	IVIg 300-400mg/kg/month, retrospective 331 treatment years	Indicence of pneumonia declined during treatment (84% to 22%) p<0,01	no
(Aghamohammadi, Moin, et al., 2004), 2004	RCS	Agammaglobulinemia	23	IVIg 300-400mg/kg/3-4weeks, over 6,8 ± 4,1 years	Pneumonia/year reuced from 0,82 to 0,12 per patient year	no
(de Gracia et al., 2004), 2004	PC	Adults with initial diagnosis of CVID	24	200-300mg/kg/3weeks vs. previous no treatment	Rate of serious infection decreased from 1,3±1,2/year to 0,2 ±0,5/year (p<0,01), mild infections from 4,9±4,1 to 2,2±2,0/year (p<0,01)	no

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SClg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

IV.1.3. Indikationen zur Immunglobulinsubstitution

Bei der **Agammaglobulinämie** mit fehlenden reifen B-Zellen besteht eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution aufgrund der komplett fehlenden Antikörperproduktion. Hier konnte eine signifikante Reduktion der Infektionsrate gezeigt werden. Quartier untersuchte die Infektionsrate in einer retrospektiven Studie vor und während der Immunglobulinsubstitution an 31 Patienten mit Agammaglobulinämie, Aghammohamadi die Pneumonieinzidenz ebenfalls retrospektiv vor und während IVIg-Gabe. Beide Studien konnten eine deutliche Reduktion der Infektionsinzidenz zeigen (siehe Tab. 8.) (Aghammohamadi, Moin, et al., 2004; Quartier et al., 1999). Eine retrospektive Untersuchung an 29 Patienten mit XLA (Liese, Wintergerst, Tympner, & Belohradsky, 1992) mit dem Beobachtungszeitraum von 1965 bis 1990 und einer Substitution von 100mg/kgKG/3-wöchentlich IMIg vs. 200mg/kgKG/3-wöchentlich vs. 400mg/kgKG/3-wöchentlich zeigte einen signifikanten Rückgang der Anzahl an Pneumonien sowie Krankenhausaufenthalte für die IVIg Gabe sowie eine Überlegenheit der höheren Dosis.

Die **Hypogammaglobulinämie** (häufigste Form „common variable immunodeficiency“/CVID) mit defekter spezifischer Antikörperbildung bei normaler oder erniedrigter B-Zell-Anzahl ist die häufigste primäre Antikörpermangelkrankung; bei erhöhter Infektanfälligkeit und fehlenden Impfantikörpern besteht die Indikation zur Immunglobulinsubstitution (Busse et al., 2002; Cunningham-Rundles et al., 1984; Roifman et al., 1985; Skoll & Kemp, 1996) (Quinti et al., 2007).

Kernaussage 1

“Bei Primären Antikörpermangelkrankungen mit fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörper Produktion und pathologischer Infektanfälligkeit wird eine Immunglobulinsubstitutionstherapie empfohlen.”

Evidenzgrad: Ib; Empfehlungsgrad: A

Im Gegensatz dazu steht die **transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindesalters**, bei der die spezifische Antikörperbildung z.B. nach Impfungen normal ist. Eine Studie zum Einsatz von Immunglobulinsubstitution an 13 Kindern mit dieser Form der Erkrankung (Duse et al., 2010) konnte aufgrund der kleinen Population und des kurzen Beobachtungszeitraums sowie fehlenden Angaben zur Infektrate vor und nach Immunglobulinsubstitution keinen Beleg zur Effektivität einer Immunglobulintherapie erbringen.

Auch bei älteren Kindern und Erwachsenen gibt es Patienten mit Hypogammaglobulinämien mit normaler spezifischer Antikörperbildung gegen Protein- und Polysaccharidantigene, die keiner Substitution bedürfen.

Kernaussage 2

„Bei primärem Antikörpermangel, bei dem die Fähigkeit zur altersentsprechenden spezifischen IgG-Antikörperbildung normal ist und keine pathologische Infektanfälligkeit besteht (transitorische Hypogammaglobulinämie, andere Hypogammaglobulinämien), wird keine Immunglobulinsubstitution empfohlen.“

Evidenzgrad: IIa; Empfehlungsgrad: A

Hyper-IgM-Syndrom mit erniedrigter Serumkonzentration von IgG und IgA bei normaler oder erhöhter Serum-IgM-Konzentration sowie normaler B-Zell-Anzahl sind charakterisiert durch die mangelhafte Bildung spezifischer Antikörper. Hier handelt es sich um kombinierte Immundefekte, bei denen eine klare Indikation zur Immunglobulinsubstitution besteht, diese jedoch bei zusätzlich bestehendem zellulären Immundefekt nicht ausreichend ist (Levy et al., 1997; Quartier et al., 2004; Winkelstein et al., 2003). Es sollte beim X-linked Hyper-IgM-Syndrom sowie bei allen kombinierten Immundefekten neben der Immunglobulinsubstitution eine sofortige Überweisung zur weiteren Diagnostik und Therapie an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte erfolgen, da bei Neigung zu opportunistischen Infektionen und Malignomen ggf. eine Stammzelltransplantation erfolgen muss.

Kernaussage 3

„Bei Antikörpermangelkrankungen mit zusätzlichem zellulären Immundefekt (X-linked Hyper-IgM Syndrom etc.) ist eine Antikörpersubstitution nicht ausreichend. Es wird die Überweisung an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung primärer Immundefekte und ggf. Transplantationsmöglichkeit dringlich empfohlen.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

Zur Therapie des **IgG-Subklassenmangels**, bei dem ein oder mehrere IgG-Subklassen bei normaler Anzahl an B-Zellen erniedrigt sind, gibt es prospektive, kontrollierte Studien, die eine signifikante Reduktion der Infektionsrate unter Immunglobulinsubstitution zeigen konnten (Bernatowska-Matuszkiewicz, Pac et al. 1991; Abdou, Greenwell et al. 2009 (Soderstrom, Soderstrom, & Enskog, 1991). Hier sind jedoch die Patientenzahlen gering und die Vergleichbarkeit der verschiedenen Subklassenmangel-Entitäten eingeschränkt. Aufgrund unterschiedlicher Aufgaben von IgG-Subklassen bei der Abwehr viraler oder bakterieller Erreger, führen IgG1-, IgG2- oder IgG3-Mangel zu unterschiedlichen klinischen Konsequenzen.

Eine retrospektive, multizentrische Studie an 132 Patienten mit IgG-Subklassenmangel zeigte eine Reduktion des Antibiotikabedarfs unter Immunglobulinsubstitution (Olinder-Nielsen, Granert et al. 2007). Hierbei wurde die Anzahl der Infektionen mit Antibiotikabedarf bei 132 Patienten mit IgG-Subklassenmangel retrospektiv vor und während Immunglobulinsubstitution verglichen. Der Beobachtungszeitraum umfasste insgesamt 786 Behandlungsjahre, die Art der Applikation und der Behandlungszeitraum der einzelnen Patienten variierte jedoch erheblich.

Kernaussage 4

„Bei einer Form von IgG-Subklassenmangel mit pathologischer Infektanfälligkeit und fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörperproduktion wird eine Immunglobulin-Substitutionstherapie empfohlen.“

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

Tab. 9: Studienübersicht: IgG-Subklassen-Defekte

Year	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Bernatowska-Matuszkiewicz, Pac, Skopczynska, Pum, & Eibl, 1991), 1991	PC, controlled	20 Subclass deficiency, 10 severe chest disease without antibody deficiency	30	IVIg 400mg/kg/month for 12 month vs. previous no treatment	Duration of hospital stay 27.8 vs. 4.9 days, use of antibiotics: 132.8 vs. 30.9 days	no
(Olander-Nielsen et al., 2007), 2007	RCS	Adults with selective or combined IgG-subclass deficiency	132	IVIg 100mg/kg/week Various treatment peroids, 786 patient-years	Antibiotic treated RTI prior vs. during IVIg reduced (p<0.001)	yes
(Abdou et al., 2009), 2009	PC	Adults with subclass deficiency, spec. antibody def.	10	IVIg 400mg/kg/month for 12 month vs. no treatment	Reduction in number of infections (p<0.01), need for antibiotics (p<0.01), hospitalisation (p<0,001)	yes

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

Im Falle eines **spezifischen Antikörpermangels** ist bei normaler Anzahl von B-Zellen und Serum-Immunglobulinkonzentrationen die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper (meist Polysaccharid-Antikörper) gestört. Mit der in der Methodik dargestellten Suchstrategie finden sich hierzu keine klinischen Studien. Eine Immunglobulinsubstitution wird in der US-Leitlinie bei rekurrenten Infektionen mit häufigem Bedarf an Antibiotika empfohlen (Orange et al., 2006). In Deutschland stellt der spezifische Antikörpermangel eine sehr seltene Indikation zur Substitution von Immunglobulinen dar. Voraussetzung hierfür ist, dass der Patient auf Impfung mit einem reinen Polysaccharid (Pneumovax®) keine spezifischen Antikörper bildet.

Der **selektive IgA-Mangel** stellt keine Indikation zur Immunglobulinsubstitution dar. Eine Pilotstudie von 1997 untersuchte zehn Patienten mit isoliertem IgA-Mangel und einer erhöhten Infektanfälligkeit mit mehr als vier Infektionen pro Jahr, die einer antibiotischen Therapie bedurften. Nach Einleitung einer wöchentlichen SCIg-Gabe mit 100mg/kgKG/Woche über 18-43 Monate sank die Infektionsrate signifikant (Gustafson, Gardulf, Granert, Hansen, & Hammarstrom, 1997). Da dies die einzige Studie ist, kann bei sehr kleiner Population hieraus keine Empfehlung abgeleitet werden.

IV.1.4. Durchführung

Die hier behandelten Applikationsformen und Angaben zur Therapiedurchführung beziehen sich ausdrücklich auf den Einsatz der Immunglobulinpräparate im Rahmen einer Substitutionstherapie.

Davon abzugrenzen ist die Anwendung zur Immunmodulation die hier nicht berücksichtigt wird.

In Deutschland stehen gegenwärtig 16 verschiedene Immunglobulinprodukte zur Auswahl von denen fünf für die subkutane Applikation zugelassen sind (s. Tab. 16 im Anhang). Auf verfügbare Präparate in der Schweiz und in Österreich siehe „Arzneimittelkompendium der Schweiz“ (www.kompendium.ch) bzw. „Arzneimittelinformation für Österreich“ (www.ami-info.at). Auf europäischer Ebene erfolgt die Arzneimittelüberwachung über die „Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA/www.ema.europa.eu). Bezüglich Unterschiede der Qualitätsmerkmale wird auf die Herstellerangaben verwiesen.

Hier werden jedoch meist Präparate eines Herstellers miteinander verglichen, sodass hier kein Präparat eines Herstellers besonders empfohlen werden kann. Alle Präparate zeigen im Rahmen von Zulassungsstudien eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Infektionsrate (s. Tab. 17 im Anhang).

Kernaussage 5

„Polyvalente Immunglobulinpräparate sind in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig anzusehen.“

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

a. Applikationsform

IVIg/Intravenöse Immunglobulintherapie

Die Überlegenheit der intravenösen gegenüber der intramuskulären Applikation von Immunglobulinen ließ sich auch bezüglich der Reduktion der Infektionshäufigkeit in mehreren randomisierten Studien belegen ((Cunningham-Rundles et al., 1984; Eibl, Cairns, & Rosen, 1984; Liese et al., 1992; Nolte et al., 1979). Details können in den Tabellen nachgeschlagen oder in den Originalarbeiten nachgelesen werden.

SCIg/Subkutane Immunoglobulingabe

Die IVIg-Gabe ist in vielen Ländern die Standardapplikation, wird jedoch zunehmend von der subkutane Gabe (SCIg) abgelöst, da letztere klare Vorteile (z.B. die gute Verträglichkeit und die Heimtherapiemöglichkeit) bietet. Dabei wird ein Immunglobulinpräparat mittels Katheter und Infusionspumpe ins Subkutangewebe von Bauchhaut, Oberschenkel oder Arm infundiert. Die Immunglobuline werden über die Lymphwege aufgenommen und das venöse System in die Blutbahn eingeschwenkt. Verschiedene Studien zeigen eine Gleichwertigkeit hinsichtlich der Verträglichkeit und des therapeutischen Effektes von IVIg und SCIg (Chapel et al., 2000 {Gardulf, 1995 #36; Gardulf & Nicolay, 2006} (Berger, 2004; Ochs, Gupta, Kiessling, Nicolay, & Berger, 2006) (siehe Tab. 10.). Die meisten s.c Immunglobuline sind 16% hinsichtlich des IgG-Gehaltes. Neuere Präparate zur Subkutangabe mit 20%iger Konzentration haben den Vorteil einer kürzeren Infusionsdauer und den eines geringeren Applikationsvolumens (s.u.).

Eine Analyse pharmakoökonomischer Daten von 2005 zum Vergleich von IVIg und SCIg basierend auf den Untersuchungen von Gardulf und Chapel sowie einer in Deutschland durchgeführten Umfrage zeigte für

die subkutane Immunglobulinsubstitution einen Vorteil im Kostenvergleich (Hogy, Keinecke, & Borte, 2005).

Kernaussage 6

„Die subkutane Applikation mit einem 16%igen oder 20%igen polyvalenten Immunglobulinpräparat wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation in Bezug auf Effektivität als gleichwertig angesehen.“

Evidenzgrad: Ia; Empfehlungsgrad: A

Tab. 10: Studienübersicht: Applikationsform SCIg

Year	Type of study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Gardulf, Hammarstrom, & Smith, 1991), 1991	PC	Hypogammaglobulinaemia	25	Previous IVIg or IMIg, SCIg for 6 months in hospital, 100mg/kg/week up to 20ml/h per injection site with 2 pumps	IgG trough level 8,1g/l median, similar to those achieved with IVIg; 0,93% AR, all mild, significant fewer than with IVIg or IMIg	no
(Gardulf, Andersen, et al., 1995), 1995	RCS	CVID = 101; XLA = 7; Subclass-deficiency = 5; Subclass-deficiency with IgA-deficiency = 52	165	SCIg with 400mg/kg/ month, given weekly or 2-weekly, infusion rate variable between 5 and 20 ml/hour/injection site, max. 4 used simultaneously (80ml/h); median period of 3 years	Mean IgG in patients with previous IMIg from 3 to 6,2mg/dl, with IVIg previous from 4,9 to 7,2 (each p<0,001), in 33169 infusions 106 AR, 100 mild, 6 moderate, no anaphylactic or severe reaction	no
(Chapel et al., 2000), 2000	RCT	CVID =18; Subclass-deficiency =10; specific antibody-deficiency = 2	40	Equivalent doses of SCIG and IVIg for one year; crossover, 400-600mg/kg/month,	IgG trough levels (8-9,1g/l) with SCIG as high as under IVIg (7,8-8,4g/l), AR 5% with IVIg, 3,3% in SCIG, no significant difference in RTI	yes
(Ochs et al., 2006), 2006	PC	CVID =51; XLA =14	65	Previous IVIg; wash-in/wash out, 12 month SCIG weekly (16%) with 137% of previous dose, max. 20ml/h/injection site	Increased mean IgG trough levels from 786 to 1040mg/dl, 0,04 serious bacterial infection/patient/year; 4,43 infection of any type	yes
(Gardulf et al., 2006), 2006	PC	CVID =35; Hypo- or Agammagl. =18; XLA =2; SCID =1; Wiskott-Aldrich =1; Nijmegen-Breakage Syndrom =1	60	n=50: Previous IVIg; SCIG with the same cumulative monthly dose with 16% preparation, n=10 controls with previous SCIG	Increased IgG trough levels in pre-IVIg children from 7,8 to 9,2 and adults from 8,6 to 8,9 (p<0,001), total 114 RTI; 4,1 infections/patient/year, 2297 infusions, 28 systemic AR	yes
(Gustafson et al., 2008), 2008	PC	Adults: CVID=1; XLA=1;	12	Ongoing SCIG treatment (100mg/kg/week), 200mg/kg/2weeks with 20ml/h, 2 to 4 pumps simultaneously for 24 weeks	IgG trough level > 600mg/dl, no major bacterial infection	yes
(Desai, Chouksey, Poll, & Berger, 2009), 2009	RCT	PAD	12	Previous IVIg; SCIG 10% max. 50ml/injection site for 6 months; crossover	Infection rate 3,27/patient/year with IVIg and 4,72 with SCIG, trough levels 1079 with IVIg, with SCIG 1160 (p<0,004)	not mentioned
(Hoffmann, Grimbacher, Thiel, Peter, & Belohradsky, 2010), 2010	PC	PIDD	32	Previous IVIg, run-in phase IVIg-C (gamunex) two doses IVIg-C, 24 weeks SCIG 137% of previous IV-Dose, <20ml/h per infusion site	AUC increased, mean trough level 11,4g/l vs 9,6g/l under SCIG; AR: with SCIG 0,82/infusion, IVIg 0,25/infusion, mostly infusion site reaction, decreased over time; no SBI, SCIG: 4,1 infection/patient/year, versus 2,0/patient/year IVIg	yes
(Hagan et al., 2010), 2010	PC	CVID = 35; XLA = 2	49	Previous IVIg, 12 weeks washout, SCIG weekly 20% preparation, 130% of previous dose, max 4 infusion sites, 4 pumps, max 25ml/h for 12 weeks	2,76 infections/patient/year, no serious bacterial infection, mean trough level between 12,1g/l and 12,9g/l	yes

(Borte, Pac, et al., 2011), 2011	PC	Children, adolescents, adults with CVID, XLA, ARAG	23	Previous IVIg or SCIG, 12 weeks wash-in/out, 10 months weekly SCIG (20%) in equivalent dose	TL increased (previous IVIg), AE 38,9% in children, 40% in adolescents, no SBI	yes
(Borte, Bernatowska et al. 2011), 2011	PC	Children	22	Previous IVIg, 3 months wash-in/out, weekly SCIG with A) 6 months equivalent doses or B) 12 months 126% of previous IVIg dose	Mean TL increased, infection rate A) 4,7/ per patient year; B) 5,6	yes
(Wasserman et al., 2011), 2011	PC	CVID=27; Hypogammaglobulinaemie=15; XLA=3; others=4	49	Previous IVIg; SCIG weekly with 10% Gammagard, 130% of previous dose for 12 weeks, 137% of previous IVIg dose for six weeks; individualized dosing regime according to trough level, max. infusion rate 20/30ml/h/infusion site (weight over/under 40kg), up to 10 infusion sites simultaneously	AUC ratio 95,2%, SC/IV equivalent, mean TL 12,02g/l vs. 10,50g/l; infection rate 4,1/patient/year; AE 8%, 83% mild, decreased over time	yes

AE = Adverse event; AR = Adverse reaction; ARAG = autosomal recessive Agammaglobulinemia; AT = Ataxia teleangiectatica; CO = cross-over; CPD = chronic pulmonary disease; CVID = Common variable immunodeficiency; HIGM = Hyper-IgM-Syndrom; HRCT = High-resolution CT; HrQoL = Health-related-quality of life; IMIg = intramuskuläre Immunglobuline; IVIg = intravenöse Immunglobuline; PC = prospective cohort; RCS = retrospective case series; RCT = randomized controlled trial; RTI = respiratory tract infections; SAD = Selective antibody deficiency; SBI = serious bacterial infection; SCID = severe combined immunodeficiency; SCIG = subkutane Immunglobuline; TL = trough level; UW = unerwünschte Wirkungen; XLA = X-linked Agammaglobulinemia

IMIg/intramuskuläre Immunglobulintherapie

Kernaussage 7

„Eine intramuskuläre Applikation von polyvalenten Immunglobulinen wird nicht mehr empfohlen.“

Evidenzgrad: Ia; Empfehlungsgrad: A

Tab. 11: Studienübersicht: Applikationsart IMIg vs. IVIg

Year	Type of study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Nolte et al., 1979), 1979	RCT	CVID/XLA	20	Randomized IVIg 150mg/kg/month vs. IMIg	0,3 vs 0,1 infection/month	no
(Ammann et al., 1982), 1982	RCT	CVID = 24; XLA=7; HIGM=3	34	IMIg vs. IVIg for one year, cross-over	Significant lower rate in RTI: total number of RTI in IMIg-group 85.3 vs 50 in IVIg group (p<0,006)	no
(Cunningham-Rundles et al., 1983), 1983	PC, CO	CVID = 32; XLA = 3, others = 8	43, 21 finished	29 received previous IMIg, IVIg 30mg/kg/3weeks for one year	total numbers: sick days 1131 to 327, fever days 940 to 145, AB days 2980 to 1064, hosp. 61 to 41	no
(Eibl et al., 1984), 1984	PC	CVID = 9; XLA = 5; HIGM = 1, Subclass-Deficiency=1	16	Previous IMIg: n=7; no treatment: n=9; IVIg median rate 220mg/kg/month for 14 to 16 month	Total numbers of days with febrile illness equal to healthy population	no
(Cunningham-Rundles et al., 1984), 1984	PC	CVID = 19; XLA = 1; Agammagl. with thymoma =1	21	IVIg 300mg/kg/month for 12 month vs. previous IMIg	Reduction of antibiotic use (total 3249 days to 1820 days), days of illness decreased from 834 to 258	no
(Roifman et al., 1985), 1985	PC	CVID = 5; XLA = 2	7	IVIg 600mg/kg/month vs. previous IMIg for six to 12 month	Reduction in infection rate (25 vs. 4 per year)	yes
(Garbett, Currie, & Cole, 1989), 1989	PC, CO	Adult onset Panhypogammaglobulinaemia	12	Randomized for 6 month IVIg 300mg/kg/4weeks, or IMIg 25mg/kg/week, washout, cross over	Reduction in days of fever (30/10/2), (IMIg/4weekly/3weekly); antibiotic usage (511/296/54) p<0,03	yes

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HIGM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of Life; I.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIG: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

b. Heimtherapie

Es zeigte sich unter subkutaner Immunglobulinsubstitution im Vergleich zu IVIg eine Verbesserung der „Health-related quality of life“ (Fasht & Nystrom, 2007; Gardulf, BJORVELL, et al., 1995; Gardulf, Borte, Ochs, & Nicolay, 2008; Gardulf et al., 2004; Nicolay et al., 2006). Dies liegt vor allem an der Möglichkeit der Selbstapplikation im Rahmen einer Heimtherapie. Abrahamsen (Abrahamsen, Sandersen, & Bustnes, 1996) zeigte an acht Patienten, die zuvor IMIg oder IVIg erhalten hatten, ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Sicherheit der im Rahmen einer Heimtherapie applizierten SCIg. Ein Review aus dem Jahr 2006 über die Entwicklung der HrQoL nach Einleitung der Heimtherapie zeigte eine signifikante Verbesserung und Patientenzufriedenheit (Gardulf & Nicolay, 2006) (Siehe auch Tab. 8.). Eine Heimselbstbehandlung kann neben den Vorteilen einer freien Zeiteinteilung und des geringeren Aufwandes durch die verminderte Abhängigkeit von medizinischem Fachpersonal das Krankheitsverständnis des Patienten und die damit zusammenhängende Therapiecompliance positiv beeinflussen.

Die Heimtherapie birgt Risiken bezüglich Erkennung und Management unerwünschter Wirkungen. Damit ist diese nur bei guter Compliance und nach ausführlicher Schulung und unter Mitbetreuung durch ein immunologisch erfahrenes Zentrum bzw. Praxis zu empfehlen. Neben dem Erkennen unerwünschter Wirkungen und den zu ergreifenden Maßnahmen gehören der Umgang mit der Infusionspumpe und die Nadelanlage zum Inhalt dieser Schulung. In der Praxis ist es üblich, die erste Applikation im Rahmen dieser Schulung unter Aufsicht eines mit dieser Technik vertrauten Arztes durchzuführen.

Vor Beginn einer Heimtherapie gelten die gleichen Aufklärungspflichten des behandelnden Arztes. Ein schriftliches Einverständnis für die subkutane Immunglobulinsubstitution als Heimtherapie muss vor Therapiebeginn vorliegen.

Kernaussage 8

„Eine Applikation von polyvalenten Immunglobulinen im Rahmen einer angeleiteten Heimtherapie ist bei subkutaner Anwendung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit zu einer intravenösen Applikation unter ärztlicher Aufsicht als äquivalent anzusehen.“

Evidenzgrad: IIa; Empfehlungsgrad: A

Tab. 12: Studienübersicht: Heimtherapie

Year	Type of study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Gardulf et al., 2004), 2004	PC	Children = 15, adults = 32; CVID = 28; Subclass-deficiency = 2; others = 17	47	Previous IVIg at hospital or SCIg weekly at home (16%); SCIg at home with equal dose for 10 month (dose 50-150mg/kg/month)	Questionnaires at baseline, after 6 and 10 month SCIg at home: significant improvement of HrQoL	yes
(Nicolay et al., 2006), 2006	PC	CVID=34; XLA=10	44	Previous IVIg at hospital (A) or at home (B); SCIg weekly at home, median dose 144mg/kg/week, max. 20ml/h per infusion site	Questionnaires at baseline, after 6,9,12 months: significant improvement of HrQoL in group B, 90% preferred home therapy	
(Fasht & Nystrom, 2008), 2008	PC	Children with primary antibody deficiencies	12	Previous IVIg at hospital; SCIg weekly (16%) at home with equal dose for 6 months	Questionnaires at baseline, after 3 and 6 months of home treatment showed significant improvement of HrQoL; reduced days absent from school	yes
(Berger, Murphy,	PC	CVID=33;	51	Previous treated with IVIg; SCIg	HrQoL improved	yes

Riley, & Bergman, 2010)		HlgM=1; Agammaglobulin emia = 11		(16%) at home with 100-200mg/kg/week, 137% of previous IVIg dose for 12 months	significantly (questionnaires); SBI 0,03/patient/year; infection overall 3,42/patient/year; AR rate high, 90% very mild,	
(Hoffmann et al., 2010), 2010	PC	CVID=44; XLA=13; SCID/Subclass- deficiency =4; others = 17	82	Previous IVIg=60, IMIg=3, SCIg=12, no treatment=7; SCIg weekly 100-200mg/kg or 25% of previous dose for 9 months	Trough level in previous treated IVIg increased mean from 6,6 to 7,5 (p<0,01), n=20); significantly improved HrQol by questionnaire; no systemic AR	yes

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQol: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

c. Dosierung und Therapiesteuerung

IVIg

Ein Parameter zur Messung des Therapieerfolgs ist der Talspiegel. Der Talspiegel ist die Serumkonzentration an IgG, die vor der nächsten Gabe bestimmt wird. Bestimmte minimale Talspiegel zur Gewährleistung einer suffizienten Infektionsprophylaxe sollten nicht unterschritten werden.

In der Praxis wird oft als Zielwert für den Talspiegel ein Wert angestrebt, der um 3g/L über dem vor Therapieeinleitung liegt (Busse et al., 2002). Es gibt gute Evidenz dafür, dass die Dauer und Schwere der Infektionen umgekehrt proportional zur Immunglobulindosis ist und ein Talspiegel von über 4g/L zur Reduktion der bakteriellen Infektrate führt (s.u.).

Studien zu unterschiedlichen **Dosierungen** sind aufgrund der oft verwendeten unterschiedlichen Applikationsarten nur sehr limitiert zu vergleichen. Der Vergleich zweier Dosierungen (400mg/kgKG/Monat vs. 800mg/kgKG/Monat) einer IVIg-Präparation über jeweils neun Monate in einer randomisierten, doppelblinden, cross-over Studie ohne industrielles Sponsoring zeigte eine signifikante Reduktion der Infektionsrate und -dauer bei einer Verdopplung der üblichen monatlichen IVIg-Dosis (Eijkhout et al., 2001). In einer weiteren randomisierten cross-over Studie mit zwölf Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen und chronischen pulmonalen Infektionen wurden über sechs Monate mit unterschiedlichen Dosierungen eines IVIg-Präparates (600mg/kgKG vs. 200mg/kgKG) behandelt. Es zeigte sich in der Gruppe mit der höheren Immunglobulindosis, dass ein Talspiegel von über 5 g/L erreicht wurde. Die Talspiegel unter Applikation von 200mg/kgKG lagen deutlich darunter. Die Gabe einer höheren monatlichen Immunglobulindosis bewirkte eine Reduktion der akuten Infektionen im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigeren Dosis (Roifman, Levison, & Gelfand, 1987). Ein Vergleich von monatlich 150mg/kgKG/Monat und 500mg/kgKG/Monat an 12 Patienten über 2 Jahre mit Cross-over design zeigte für die höhere Dosis eine signifikante Reduktion der Infektionsrate und positiven Einfluss auf Lungenfunktionsparameter (Bernatowska et al., 1987). Der Vergleich drei verschiedener Therapieregime (Liese et al., 1992) untersuchte an 29 XLA-Patienten (100mg/kgKG i.m. vs. <200mg/kg i.v. vs. >400mg/kg i.v.) und konnte abgesehen von einem klaren Vorteil der intravenösen Applikation auch einen Vorteil der höheren Dosis auf die Infektionsrate zeigen.

Eine Metaanalyse von 2010 (Orange, Grossman, Navickis, & Wilkes, 2010) zur Inzidenz der Pneumonie in Abhängigkeit des **Talspiegels** zeigte für diese eine 5fach höhere Inzidenz bei einem Talspiegel von 5 g/L im Vergleich zu Talspiegeln von über 10 g/L. Insgesamt ist diese Inzidenz mit 0,113 Pneumonien/Patient/Jahr bei einem Talspiegel von 5 g/L im Vergleich zu 0,023 bei einem Talspiegel von 10 g/L sehr gering. Nicht berücksichtigt wurden hier die Rate an unerwünschten Wirkungen sowie die Rate an Infektionen insgesamt. Neuere Studien zeigen, dass der Talspiegel nicht als einziger Faktor das Risiko für bakterielle Infektionen beeinflusst. Quinti (Quinti et al., 2011) zeigte, dass zusätzlich zu einem sehr niedrigen Talspiegel von unter 400mg/dl als ein weiterer Hauptrisikofaktor vorbestehende

strukturelle Lungenschäden (Bronchiektasen) eine Rolle spielen. Dass bei progressiver Lungenerkrankung und therapierefraktären Sinusitiden höhere Talspiegel nötig sein können, zeigt auch eine retrospektive Studie an 31 XLA-Patienten unter IVIg-Therapie, mit einer Reduktion der Infektionsrate nach Einleitung der Immunglobulingabe im Vergleich zur vorherigen Infektionsrate ohne Substitution (Quartier, Debre et al. 1999).

Eine **individuelle Dosisfindung** mit Anpassung an den klinischen Krankheitsverlauf sollte insbesondere bei bestehenden strukturellen Lungenerkrankungen angestrebt werden. Hier sind höhere Immunglobulindosen zur Infektionsprophylaxe erforderlich (de Garcia, 2004).

Dies wird durch eine Studie von Lucas (Lucas, 2010) unterstrichen, bei der eine retrospektive Analyse über 22 Jahre die Talspiegel und Infektionsrate bei Patienten unter IVIg-Therapie untersuchte. Die Immunglobulindosis wurde u.a. der klinischen Symptomatik angepasst und bei mehr als drei moderaten Infektionen pro Jahr um 150mg/kg/Monat erhöht. Die Dosis variierte zwischen 200 und 1200mg/kg/Monat. Es wurde untersucht, bei welchem Talspiegel/mit welcher Dosis eine Infektfreiheit erzielt wurde. Insgesamt zeigte sich hier die Vermeidung von Infektionen bei sehr unterschiedlichen Talspiegeln in Abhängigkeit von Komorbiditäten und der Grunderkrankung (XLA oder CVID) und die Ergebnisse unterstützen ebenfalls eine individuelle Dosisfindung. Eine prospektive Studie zur Ermittlung von ausreichenden Talspiegeln für die IVIG-Substitution bei Patienten mit kompletten Antikörpermangel bei XLA fehlt.

Folgende Angaben wurden nicht in Form einer Kernaussage erstellt, sollen aber über die Kernaussage neun hinaus die Dosierung und Therapiesteuerung erläutern:

Kasten 1: Talspiegel

Bei Hypo- und Agammaglobulinämie wird eine Anfangsdosis von **500mg/kgKG alle 21-28 Tage** empfohlen. Hierunter ist ein Talspiegel zu erreichen, der zu Infektionsfreiheit führt. Die in dieser Leitlinie analysierte Studienlage zeigt, dass ein IgG-Serum-Talspiegel von **4 g/L nicht unterschritten** werden sollte (siehe auch Tab. 13.).

Das schließt nicht aus, dass **individuell eine Infektionsfreiheit** nur bei höheren Talspiegeln zu erreichen ist. Nach Expertenmeinung kann dieser auch deutlich **über 10 g/L** liegen.

Reicht ein Talspiegel von 4 g/L nicht aus, muss die Dosis erhöht werden. Kommt es unter der Immunglobulinsubstitution und ausreichenden Talspiegeln weiterhin zu Zeichen einer pathologischen Infektanfälligkeit und schwerwiegenden Infektionen, sollte ebenfalls die Dosis erhöht und der **individuelle Talspiegel bis zum Erreichen einer Infektfreiheit** angestrebt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit XLA oft höhere Dosen benötigen als Patienten mit anderen Antikörpermangelkrankungen (s.o.).

Dies spielt vor allem in Fällen bereits bestehender pulmonaler Schäden in Form von Bronchiektasen eine Rolle.

Es gibt Ausnahmen, bei denen der Talspiegel kein verlässliches Maß zur Therapiesteuerung darstellt. Im Falle eines selektiven Antikörpermangels in dem die absolute Serum-IgG-Konzentration normal und die Fähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden, gestört ist, stellt der IgG-Talspiegel nicht das geeignete

primäre Maß für eine Therapieoptimierung dar. Es wird mit einer Standarddosis von 500mg/kgKG alle vier Wochen begonnen. Die Dosisfindung muss in Abhängigkeit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit erarbeitet werden. Weiterhin gibt beim IgG-Subklassenmangel der Talspiegel des Gesamt-IgG keinen Aufschluss über eine erfolgreiche Substitution. Hier müssen Bestimmungen der Subklassen zusammen mit der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit zur Ermittlung der individuellen Dosis herangezogen werden.

Das übliche Intervall der IVIg-Therapie beträgt 28 Tage. Es liegen keine Studien vor, die Dosisintervalle direkt miteinander vergleichen. Das Intervall muss – so wie die Dosis – individuell angepasst werden. Sollte es unter den üblichen Abständen zu Infekten kommen, besonders wenn diese kurz vor der nächsten geplanten Gabe auftreten, kann eine Erhöhung der Dosis oder Verkürzung des Intervalls auf 21 Tage nötig sein.

Kernaussage 9 a)

intravenöse Immunglobulintherapie:

„Eine Startdosis von 500mg/kgKG/Monat polyvalenter Immunglobuline wird empfohlen, die in Abhängigkeit von der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit adaptiert werden muss. Ein Immunglobulin-Talspiegel von 4g/L sollte nicht unterschritten werden.“

Evidenzgrad: Ib; Empfehlungsgrad: A

Individuell können Immunglobulin-Talspiegel bis 14 g/L notwendig sein.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

Tab. 13: Studienübersicht: Dosierung IVIg

Year	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Schiff, Rudd, Johnson, & Buckley, 1984), 1984	PC	CVID = 12; XLA = 2; HIgM = 2	16	IVIg 100mg/kg/month, trough level <200mg/dl, dose increased	No significant reduction of infection rate with dose <300mg/kg/month	no
(Cunningham-Rundles et al., 1984), 1984,	PC	CVID = 19; XLA = 1; Thymoma with Agammaglobulinemia = 1	21	IVIg 300mg/kg/month for 12 month vs. previous IMIg	Reduction of antibiotic use (total 3249 days to 1820 days), days of illness 834 to 258, IgG levels increased 2,4g/l	no
(Sorensen & Polmar, 1984), 1984	PC	CVID = 9; XLA = 1	10	Previous IVIg 100mg/kg/month, increased dose up to 250mg/kg/month for 20 month	No significant reduction of infection rate	no
(Ochs et al., 1984), 1984	RCT	PID	35	100mg/kg/month (n=16) vs. 400mg/kg/month (n=19) IVIg	Trough level increases significantly with higher dose, for 250mg/dl for each 100mg/kg/month	no
(Roifman et al., 1985), 1985	PC	Hypogammaglobulinaemia with chronic sinusitis	7	IVIg 600mg/kg/month vs. previous IMIg 100mg/kg/2-4weeks	Trough level 5-7,5g/l, reduced hospital admissions, improvement of sinusitis	no
(Roifman et al., 1987), 1987	RCT	CVID = 10; XLA = 2	12	200 vs. 600mg/kg/month for 6 months, cross-over	TL more than 500mg/dl; fewer infections; no significant difference in infection rate; improved lung function parameters in subjects with chronic pulmonary disease	no
(Pruzanski et al., 1996), 1996	RCT	CVID	21	200/400/600/kg/month IVIg; each dose for 6 month	no significant difference in infection rate	no
(Quartier et al., 1999), 1999	RCS	Children, XLA	31	IVIg for 4 years, mean dose 390mg/kg/3 weeks	Annual incidence of bacterial infections reduced (0,06 vs. 0.4) p<0,01; annual rate: 0 with trough level >8g/l;	no

					0,05 with trough level 5-8g/l; 0,16 with trough level < 5g/l	
(Eijkhout et al., 2001), 2001	RCT	CVID=24; XLA=19,	43	IVIg 300/400 vs. 600/800mg/kg/month (adults/children); randomized for 9 months, wash-out, crossover	Infection rate significantly reduced in high dose group (2,5±2,4/p/y vs. 3,5±2,6) p<0,004; mean trough level 6,4 vs. 9,4g/l	no
(de Gracia et al., 2004), 2004	PC	Adults with initial diagnosis of CVID	24	IVIg 200-300mg/kg/3weeks	Serious infection rate decreased from 1,3±1,2/year to 0,2±0,5/year (p<0,01); mild infections from 4,9±4,1 to 2,2±2,0/year (p<0,01)	no

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

SCiG

Die SCiG-Applikation folgt einer anderen Pharmakokinetik, die eine wöchentliche Applikation nötig macht. Nach einer evtl. erforderlichen Aufsättigungsdosis wird eine Erhaltungsdosis von 100-150mg/kgKG wöchentlich appliziert. Vergleichsstudien zwischen subkutaner und intravenöser Applikation (s. Tab.10) zeigten eine gute Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer äquivalenten SCiG Dosis zu zuvor verwendeten IVIg Dosis. Es konnten mit der gleichen Dosis SCiG wöchentlich appliziert höhere Talspiegel erreicht werden (siehe Kap. Umstellung IVIg zu SCiG).

Im Gegensatz zum Talspiegel bei der IVIg Gabe werden bei SCiG nur geringe Fluktuationen beobachtet, und Tal- und Spitzenspiegel unterscheiden sich nur geringfügig.

Borte untersuchte 2011 an 18 zuvor unbehandelten Patienten mit Talspiegeln unter 5g/l den Effekt einer subkutan applizierten Loading-dose bei Therapieeinleitung auf das Erreichen eines Talspiegels von 5g/l. Hierzu wurde eine Aufsättigungsdosis von insgesamt 500mg/kg innerhalb von fünf aufeinanderfolgenden Tagen subkutan appliziert und an Tag zwölf der Talspiegel bestimmt. Danach wurde die Therapie mit einer wöchentlichen Dosis von 100mg/kgKG fortgesetzt (Borte, Quinti, et al., 2011). 17 von 18 Patienten zeigten einen Talspiegel von über 5 g/l nach erfolgter Loading-dose, weiterhin zeigte sich im gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten erwartungsgemäß eine Reduktion der Infektionsrate im Vergleich zu vor Therapiebeginn sowie eine gute Verträglichkeit.

Eine IVIg-Loading-Dose und anschließende SCiG-Applikation bietet den Vorteil, den Zeitraum zum Erreichen eines ausreichenden Talspiegels zu verkürzen.

Umstellung IVIg zu SCiG

Bei der Umstellung der Immunglobulinsubstitution von intravenöser auf subkutane Applikation liegt eine US-Studie zur Pharmakokinetik vor, in der 137% der zuvor verabreichten IVIg-Dosis verteilt auf wöchentliche Gaben zur Erreichung des entsprechenden Talspiegels erforderlich war (Waniewski, 1994). Ochs zeigte 2006, dass mit 137% der vorherigen monatlichen IVIg-Dosis, auf wöchentliche subkutane Gaben verteilt, erwartungsgemäß höhere Talspiegel erreicht wurden. Wasserman (Wasserman et al., 2011) verglich die Talspiegel von zuvor IVIg behandelten Patienten nach Applikation von 130% und 137% der vorherigen Dosis verteilt auf wöchentliche Subkutangaben. Hier zeigte sich eine Äquivalenz der Verteilung und eine Erhöhung der Talspiegel von 10,5 g/L auf 12,02 g/L bei 130% der Dosis, es fand sich kein signifikanter Unterschied zu einer weiteren Dosiserhöhung auf 137%. Andere Studien zeigten bezüglich der Dosierung auch bei gleicher Dosis wie zuvor unter IVIg verteilt auf wöchentliche Applikation höhere resultierende Talspiegel (Berger, Rojavin, Kiessling, & Zenker, 2011)(Gardulf, 2006), siehe auch Tab. 10.

Eine aktuelle Studie von Thepot (Thepot et al., 2010) zeigte bei 60 Patienten mit Antikörpermangelsyndromen, die zuvor mit IVIg behandelt wurden, nach einjähriger SCIg Therapie in Standarddosis (mittlere Dosis 108mg/kg/Woche) keine Reduktion der Talspiegel. Es ist daher zu vermuten ist, dass auch eine im Vergleich zur IVIg-Therapie geringere Dosis subkutan zu einem äquivalenten Schutz führen kann. Das trifft auch für die aktuelle Zulassungsstudie für ein 20%iges Präparat (Jolles et al., 2011) zu. Bei der Umstellung von intravenöser zu subkutaner Applikationsart wird die monatliche Dosis in wöchentliche Gaben umgerechnet und subkutan äquivalent appliziert.

Kernaussage 9 b)

subkutane Immunglobulintherapie:

„Eine Startdosis von 500mg/kgKG/Monat polyvalenter Immunglobuline wird empfohlen, die in Abhängigkeit von der individuellen pathologischen Infektanfälligkeit adaptiert werden muss. Im Regelfall ist ein Immunglobulin-Talspiegel von 7 bis 10 g/l ausreichend.“

Evidenzgrad: III; Empfehlungsgrad: A

d. Monitoring

Es empfiehlt sich die Anbindung an ein qualifiziertes Zentrum oder eine Praxis mit immunologisch erfahrenen Ärzten und Pflegepersonal. Die erste Gabe bei Einleitung einer Immunglobulinsubstitution sollten hier erfolgen, um unerwünschte Wirkungen zu erkennen und behandeln zu können. Außerdem kann bei subkutaner Gabe eine Patientenschulung eine evtl. geplante Selbstapplikation vorbereiten. Eine Fortführung der Therapie unter Betreuung des Facharztes oder Kinderarztes als Heimtherapie (s.o.) ist erstrebenswert, um Patientenwege zu reduzieren. Eine Heimtherapie mit IVIg durch die Patienten ist in Deutschland nicht zugelassen.

Das Risiko der Entwicklung von unerwünschten Wirkungen bei Patienten mit IgA-Mangel aufgrund von patienteneigenen Anti-IgA IgG-Antikörpern wird heutzutage als äußerst gering eingeschätzt und besitzt für die Praxis kaum Relevanz. Es gibt hierzu wenig Daten und in einer Studie von Björkander wurde gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten mit IgA-Mangel IgG-Antikörper gegen IgA besitzt, aber sieben von acht Patienten die IVIg-Gabe tolerierten (Bjorkander et al., 1987; Burks, Sampson, & Buckley, 1986; Cunningham-Rundles, Zhou, Mankarious, & Courter, 1993; Orange et al., 2006). Nur in Einzelfällen konnte gezeigt werden, dass die IgG-Autoantikörper nach Zufuhr von IgA Immunkomplexe bilden und Komplement so massiv aktivieren, dass klinisch relevante Mengen von Anaphylatoxinen generiert werden.

Unter der Therapie sollte neben der Bestimmung des IgG-Talspiegels ein regelmäßiges klinisches Monitoring stattfinden, um eine Verbesserung oder eine Verschlechterung bis hin zur Entwicklung von Komplikationen frühzeitig zu erfassen. Da hier die pulmonalen chronischen Veränderungen im Vordergrund stehen sollten in regelmäßigen Abständen jährlich Lungenfunktionsuntersuchungen erfolgen. Die Durchführung von bildgebenden Verfahren (konventionelles Röntgen oder CT) können zur Detektion oder Verlaufskontrolle von strukturellen Endorganschäden (z.B. Bronchiektasen, granulomatöse Lungenerkrankung) nötig sein. Die meisten Querschnittsstudien bei Patienten mit Antikörpermangelsyndromen zeigen eine Prävalenz struktureller pulmonaler Pathologien bei CVID zwischen 50 und 80% (Touw et al., 2010). Mit konventionellen Thorax-Röntgenbildern können Bronchiektasen in mehr als 60% der Fälle übersehen werden (Thickett, Kumararatne, Banerjee, Dudley, & Stableforth, 2002). Die Lungenfunktion ist ebenfalls kein sensitiver Parameter. 65% der Patienten mit normaler Lungenfunktion weisen Bronchiektasen auf (Baumann et al. Abstract ESID Conference Istanbul,

2010). Das thorakale CT ist mit einer höheren Strahlendosis verbunden. Da bei einigen Patienten von einer erhöhten Strahlensensitivität auszugehen ist, kann dieser Risikofaktor durch entsprechende Einstellungen auf eine minimale Strahlendosis begrenzt werden. Eine Bilder-Datenbank samt Hinweise zu strahlensparenden Einstellungen wurden von der "Chest-CT in Antibody Deficiency Syndromes Group" veröffentlicht (www.chest-ct-group.eu). Der Nutzen einer durch thorakales CT verbesserten Bildgebung struktureller pulmonaler Komplikationen bei Antikörpermangelsyndromen ist bislang nicht belegbar, da neben Immunglobulin-Substitution keine Interventionen als präventiv oder therapeutisch wirksam gesichert sind.

Bei gastrointestinalen Symptomen sollten Komplikationen wie Malabsorption und damit verbundene Vitaminmangelsituationen möglichst rasch erkannt und therapiert werden. Bei chronischer Diarrhoe sollten frühzeitig Stuhluntersuchungen auf Erreger und Resistenzen durchgeführt werden, evtl. kann es nötig sein, endoskopisch seltene Erreger wie *Gardia lamblia* oder eine follikulär-lymphatische Hyperplasie nachzuweisen.

Patienten mit Immundefekten sind weiterhin gefährdet, autoimmunologisch vermittelte oder maligne Erkrankungen zu entwickeln. Bei den Autoimmunopathien stehen autoimmune hämolytische Anämien (AIHA) und Immunthrombozytopenie im Vordergrund. Sie zeigen unter IVIg oder SCIg eine Besserungstendenz. Zur frühzeitigen Erfassung von lymphoiden Malignomen sollten bei Untersuchung nach B-Symptomen gefragt und nach Lymphknotenvergrößerungen, Splenomegalie und Anämie gefahndet werden (Bestimmung von LDH, Retikulozyten, Haptoglobin). Weiterhin kommen spezielle Laboruntersuchungen (Plasmaelektrophorese, Bence-Jones-Proteinurie und Abdomen-Sonographie zur Lymphomsuche zum Einsatz. Lymphoide Malignome stehen im Vordergrund. Eine Knochenmarkspunktion besonders bei niedriger B-Zell Zahl kann zur Abklärung eines Lymphomverdacht oder eines kombinierten Immundefektes erforderlich sein (Ochtrop et al., 2011). Bei jeder Konsultation sollte sich die klinische Untersuchung an dieser Fragestellung orientieren und anamnestisch immer auch nach B-Symptomen gefragt werden.

Kernaussage 10

a) intravenöse Immunglobulintherapie:

„Die Überwachung des klinischen Verlaufs sowie des Serum-IgG-Talspiegels wird im Verlauf des ersten Jahres der Substitutionstherapie alle drei Monate, danach mindestens alle sechs Monate empfohlen.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

e. Infusionsgeschwindigkeiten

IVIg

Zum Vergleich verschiedener Infusionsgeschwindigkeiten gibt es Studien in denen verschiedene Infusionsraten direkt miteinander verglichen werden:

Ebeling (Ebeling et al., 1995) untersuchte unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten an Patienten mit Hypogammaglobulinämie unter regelmäßiger IVIg Substitution. Es wurden jedoch Patienten ausgewählt, die im Vorfeld keine unerwünschten Wirkungen auf die Therapie gezeigt hatten. Hierzu wurde ein 6%iges Präparat appliziert und die Infusionsrate bei guter Verträglichkeit sukzessive gesteigert. Eine

Infusionsrate von anfangs 30mg/kgKG/h wurde bei Beschwerdefreiheit alle 15 Minuten im Verlauf auf bis zu 300mg/kgKG/h gesteigert ohne dass schwere unerwünschte Wirkungen auftraten. Bezogen auf ein 10%iges Präparat entspricht die maximale Infusionsgeschwindigkeit 3ml/kgKG/h.

Gelfand (Gelfand & Hanna, 2006) zeigte anhand einer prospektiven, randomisierten Studie mit Cross-over Design eine gute Verträglichkeit einer 10%igen i.v.-Lösung mit einer Rate von 8,4 ml/kgKG/h (840 mg/kgKG/h) versus der Standardrate von 4,8ml/kgKG/h. Eine multizentrische Studie an 61 Patienten, die zuvor intravenös eine 6%ige Lösung erhalten hatten und über ein Jahr mit 10%iger Immunglobulinlösung therapiert wurden, zeigte ebenfalls eine gute Verträglichkeit bei einer Geschwindigkeit von bis zu 3ml/kgKG/h bei 10%iger Lösung (5 mg/kgKG/min entsprechend 300 mg/kgKG/h) (Church et al., 2006). Ein weiterer Vergleich von unterschiedlichen Infusionsraten wurde an 14 Patienten angestellt, die zuvor intravenös ein 6%iges Präparat erhalten hatten (Kallenberg, 2007). Hier wurde eine 10%ige Lösung appliziert und die Infusionsrate in 30-minütigem Abstand bis zu einer maximalen Rate von 7,5ml/kgKG/h (750 mg/kgKG/h entsprechend 12,5 mg/kgKG/min) erhöht. Unter dieser Geschwindigkeit war es im Vergleich zu der vorherigen (max. 4,1 ml/kgKG/h entsprechend 246 mg/kgKG/h einer 6% Lösung) nicht zu erhöhten Raten an unerwünschten Wirkungen gekommen. Die Infusionszeit konnte um 51% reduziert werden (mittlere Infusionszeit 104 vs. 51 Minuten).

Weiterhin verglich Sleasman (Sleasman, Duff, Dunaway, Rojavin, & Stein, 2010) die Verträglichkeit von Privigen 10% mit unterschiedlichen Infusionsraten. 45 Patienten, die zuvor über ein Jahr eine gute Verträglichkeit bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 8 mg/kgKG/min gezeigt hatten, wurde das gleiche Präparat nach sukzessiver Steigerung der Rate bis 12 mg/kgKG/min (7,2ml/kgKG/h) verabreicht. Die UAW während und 72h nach der Infusion wurden gemessen und es ergab sich keine erhöhte Rate an UAW. Diese Ergebnisse sind nicht auf andere Präparate übertragbar und bei vom Untersucher ausgewählten Patienten nur eingeschränkt verwertbar.

In vielen Fällen stehen unerwünschte Wirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit, sodass insbesondere bei der ersten Gabe oder bei bestehender Infektion eine langsame Applikation unter Aufsicht eines immunologisch erfahrenen Arztes erfolgen sollte. Es wird empfohlen, bei einer 10%igen Lösung mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5-1ml/kgKG/h zu beginnen, da die meisten unerwünschten Wirkungen geschwindigkeitsassoziiert und besonders im Rahmen der ersten Applikationen auftreten. Je nach Verträglichkeit und Präparat kann die Infusionsgeschwindigkeit gesteigert werden.

Die Empfehlungen des Herstellers (Beipackzettel) sollten beachtet werden. Bei folgenden Infusionen ist eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Verträglichkeit möglich.

SCIg

Auch bei der Subkutangabe steht ein Großteil der unerwünschten Wirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit, sodass insbesondere bei der Erstgabe eine langsame Applikation unter Aufsicht eines immunologisch erfahrenen Arztes erfolgen sollte. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 20ml/h/Injektionsort hat sich als sicher und effektiv erwiesen (siehe hierzu Tab. 10 zur Subkutantherapie). Auch bei der Subkutangabe ist nach anfänglich langsamer Injektionsgeschwindigkeit eine Steigerung möglich. Ebenfalls sollten die Herstellerangaben beachtet werden. Einige Hersteller geben ein maximales Injektionsvolumen pro Injektionsstelle (von 15ml) an (siehe Anhang).

IV.1.5. Management unerwünschter Wirkungen

a. Anti-IgA-Antikörper

Eine transfusionsassoziierte anaphylaktoide Reaktion ausgelöst durch patienteneigene Anti-IgA-Antikörper (z.B. bei selektivem IgA-Mangel, IgA-Mangel plus IgG-Subklassenmangel oder CVID) gilt als sehr seltene unerwünschte Wirkung einer Immunglobulinsubstitution. Die in allen IVIg Präparaten enthaltenen Spuren von IgA (0,5 -2%) dienen als auslösendes Antigen. Anaphylaktoide IgA-Anti-IgA Reaktionen treten vorwiegend bei IVIg- und kaum bei SCIg-Therapie auf (Cunningham-Rundles et al., 1993).

In einer Studie von 1987 tolerierten sieben von acht Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern die Immunglobulintherapie, während bei einem Patienten im Verlauf eine anaphylaktische Reaktion auftrat (Bjorkander et al., 1987). Eine subkutane Applikation wurde auch bei Nachweis von Anti-IgA-Antikörpern gut vertragen und die Therapie konnte so sichergestellt werden (Eijkhout, van den Broek, & van der Meer, 2003). Horn und Mitarbeiter (Horn et al., 2007) konnten ebenfalls zeigen, dass bei der CVID Anti-IgA Antikörper nur bei sehr niedrigen patienteneigenem IgA (0.0009 g/L, keine IgA⁺ B-Zellen in der Zirkulation) gebildet werden konnten und das ein Grossteil dieser Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf IVIg die SCIg Gabe gut tolerierten.

Ein Screening auf Anti-IgA wird nicht empfohlen, man sollte bei der ersten Infusion oder bei Infusionen nach einem Intervall von mehr als drei Monaten eine gewisse Vorsicht walten lassen (siehe Kap. Infusionsgeschwindigkeiten).

b. Transfusionsreaktionen

Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen im Rahmen der Immunglobulinsubstitution muss zwischen milden unerwünschten Wirkungen die meist in Form einer lokalen Reaktion auftreten und schweren unerwünschten Wirkungen unterschieden werden. Insgesamt hat die Rate der unerwünschten Wirkungen mit verbesserter Produktqualität und Herstellungsprozessen abgenommen (Ballow et al., 2003; Ochs et al., 1980; Schiff et al., 1997; Steele, Augustine, Steele, Tannenbaum, & Charlton, 1987; Wolf et al., 2003; Zuhrie, Webster, Davies, Fay, & Wallington, 1995).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen im Rahmen der Immunglobulintherapie sind milde transfusionsassoziierte Nebenreaktionen. Es kann allerdings auch zu schweren systemischen Reaktionen kommen. Die unerwünschten Wirkungen können in Sofortreaktionen, die während der Infusion auftreten, und Spätreaktionen, die Stunden bis Tage nach der Infusion auftreten, unterteilt werden. Die Sofortreaktionen sind meist anaphylaktoide Reaktionen. Die meisten transfusions-assoziierten unerwünschten Wirkungen stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Transfusionsgeschwindigkeit.

Eine Übersicht über die häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Immunglobulintherapie gibt Tab. 14.

Tab. 14: Unerwünschte Wirkungen

Milde unerwünschte Wirkungen	Schwere unerwünschte Wirkungen
Lokale Hautirritationen:	Fieber/Schüttelfrost
• Schwellung	Schwindel
• Rötung	Übelkeit/Erbrechen
• Induration	Abdominelle Beschwerden (Krämpfe)
• Juckreiz	Diarrhoen
Müdigkeit	Dyspnoe
Myalgien	Rückenschmerzen

Kopfschmerzen	Thorakale Schmerzen
Gliederschmerzen	Hypotonie
	Anaphylaktoide Reaktion
	Thrombembolische Ereignisse
	Aseptische Meningitis
	Hämolyse

Darüberhinaus kann es bei Rohrzucker (Saccharose), in früheren Präparaten als Stabilisator verwendet, zur osmotischen Nephrose mit meist reversiblen Nierenversagen, bei vorbestehender Herzinsuffizienz zur Volumenbelastung und zu thrombembolischen Ereignissen (aktivierter Faktor XI, hoher Natrium-Gehalt) sowie zum Hyperviskositätssyndrom kommen. Auch das Bild der aseptischen Meningitis ist beschrieben worden. Die Gefahr dieser unerwünschten Wirkungen ist insbesondere bei der Hochdosis-Immunglobulingabe zur immunmodulierenden Therapie von autoimmunen Zytopenien und neuroimmunologischen Erkrankungen erhöht, nur selten kommen diese unerwünschten Wirkungen bei reiner Substitutions-Indikation der IVIg zum Tragen. Brennan (Brennan, Salome-Bentley, & Chapel, 2003) untersuchte hierzu 2003 in einer prospektiven Studie 459 Patienten mit Primären Antikörpermangelkrankungen unter stabiler IVIg Therapie mit 300-600mg/kgKG/Monat. Bei einer Gesamtzahl von 13508 Infusionen über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren war es zu 111 unerwünschten Wirkungen (91 mild und 10 moderat) gekommen. Die Rate an unerwünschten Wirkungen lag insgesamt bei 0,8%. Eine erhöhte Rate an infusionsassoziierten unerwünschten Wirkungen wurde in Zusammenhang mit bestehenden Infektionen gesehen. Eine langsame Infusionsgeschwindigkeit ist bei bestehenden Infektionen in besonderem Maße angezeigt (Brennan et al., 2003).

Prinzipiell können alle Formen unerwünschter Wirkungen sowohl bei der IVIg als auch bei der SCIg Gabe vorkommen, wobei die subkutane Applikationsweise deutlich weniger systemische unerwünschte Wirkungen hervorruft (Gardulf, 2007; Gardulf, Andersen, et al., 1995; Gardulf et al., 1991). Komplikationen der SCIg Therapie ergeben sich meist in Form von lokalen Reaktionen im Subkutangewebe (Ochs, 2006). In einer Vergleichsstudie aus dem Jahr 2000 traten bei SCIg im Vergleich zu IVIg deutlich weniger systemische unerwünschte Wirkungen auf (Chapel, 2000). Auch ein Vergleich (Wasserman et al., 2010) von IVIg und SCIg Therapieregimen, ergab unter SCIg mit 2,8% deutlich weniger unerwünschte Wirkungen als bei IVIg. Der Großteil der unerwünschten Wirkungen bei SCIg waren mild verlaufende lokale Hautreaktionen.

Eine Übersichtarbeit zu den Vorteilen einer SCIg-Therapie von 2007 (Gardulf, 2007) zeigt anhand von zehn Studien zur SCIg-Applikation eine Rate an systemischen unerwünschten Wirkungen von unter 1%. Anaphylaktische Reaktionen sind nicht beschrieben. Voraussetzung ist allerdings die fachgerechte Anwendung ohne akzidentelle intravasale oder intramuskuläre Injektionen.

Folgende Empfehlungen waren Bestandteil der Konsensuskonferenz, wurden nicht in Form einer Kernaussage verfasst, sollten jedoch beim Management unerwünschter Wirkungen beachtet werden:

Kasten 2: Unerwünschte Wirkungen

Unabhängig von der Applikationsart muss **bei Auftreten unerwünschter Wirkungen die Infusion sofort unterbrochen werden.**

Bei milden unerwünschten Wirkungen kann die Infusion mit verminderter Geschwindigkeit fortgesetzt werden.

Je nach Ausmaß der unerwünschten Wirkung finden Mastzellstabilisatoren, Steroide, kreislaufunterstützende Medikamente Anwendung.

Einer äussert seltenen **anaphylaktischen Reaktion sollte gemäss der Leitlinie zur „Therapie anaphylaktischer Reaktionen“** (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-025.html.de) ggf. durch die Applikation von Antihistaminika, Glucokortikoiden, Volumengabe sowie bei hämodynamischer Beeinträchtigung (Stadium III oder IV) mit Katecholaminapplikation (Adrenalin/Epinephrin) entgegengewirkt werden.

Es wird empfohlen, bei dem Auftreten einer jeden unerwünschten Wirkung Kontakt zu einem in der Behandlung von Patienten mit Immundefekten erfahrenen Arzt aufzunehmen.

Bei schwerer unerwünschter Wirkung sollte die Infusionsgeschwindigkeit bei der Folgeinfusion zunächst sehr langsam gewählt werden. Weiterhin ist eine Prämedikation mit Steroiden zu empfehlen.

Bei wiederholten unerwünschten Wirkungen können eine Umstellung der Applikationsart (z.B. von IVIg zu SCIg) oder ein Wechsel des Präparates erforderlich sein.

Eine Studie von 1988 (Robertson & Hosking, 1988) konnte eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen nach vorheriger Gabe von systemischen Steroiden feststellen. Hier wurden zehn Patienten mit unerwünschten Wirkungen unter IVIg-Therapie zu einer von zwei aufeinanderfolgenden Infusionen mit gleicher Rate und Volumen Methylprednisolon prämediziert. Hierunter zeigte sich eine signifikante Reduktion der Rate an unerwünschten Wirkungen ($p < 0,01$), wobei allerdings die Studiengruppe sehr klein und der Beobachtungszeitraum mit etwa zwei Monaten sehr kurz war. Eine weitere Studie aus dem Jahr bezieht sich auf die IMIg Therapie und zeigte ebenfalls eine Verbesserung der Rate an unerwünschten Wirkungen nach Prämedikation mit Steroiden (Gislason, Hanson, Kjellman, Ljunggren, & Malmberg, 1978).

Im August 2010 kam es in Deutschland zur Meldung von insgesamt neun thrombembolischen Ereignissen (Lungenarterienembolie, Schlaganfall, Myokardinfarkt) unter Immunglobulinsubstitutionstherapie mit einem 5%igen Immunglobulinpräparat an das Paul-Ehrlich-Institut. In anderen Ländern wurden ebenfalls ähnliche Fälle gemeldet und die Zulassung für dieses Präparat wurde durch die FDA/EMA und das Paul-Ehrlich-Institut am 06.08.2010 zunächst aufgehoben und die entsprechenden Chargen zurückgerufen. Für die erhöhte Thrombogenität wurde eine Verunreinigung durch die Proteasen Faktor-IXa und Kallikrein verantwortlich gemacht, die in allen Chargen des betroffenen IVIg-Produktes signifikant erhöht nachgewiesen werden konnten (Etscheid et al., 2011). Ebenfalls wurde eine Verlängerung der nicht aktivierten Thromboplastinzeit (NAPTT) beobachtet. Es erfolgten entsprechende Änderungen des Herstellungsverfahrens. Ein Thrombingenerierungstest wird nun zur staatlichen Chargenfreigabe verwendet; das Präparat wurde am 01.06.2011 wieder zugelassen (Bulletin für Arzneimittelsicherheit, 02/2011).

Tab.15. Studienübersicht: Unerwünschte Wirkungen

Year	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry-sponsored
(Imbach et al., 1991) 1991	PC	CVID=53; Subclass- deficiency=10; others=5	68	Four infusions of IVIg 200mg/kg at 2 weeks interval, observation period 24 following the first infusion	No occurrence of Non-A-non-B- Hepatitis	yes
(Brennan, Cochrane, Fletcher, Hendy, & Powell, 1995), 1994	PC		119	Previous stable IVIg doses 300-500mg/kg/month; home-therapy initiated	19 AR in 2031 infusions: 2 moderate, 17 mild; predisposing factors: rapid-infusion rate, anti- IgA-antibodies, infections	no
(Brennan et al., 2003), 2003	PC	Primary Antibody deficiencies, children and adults	459	IVIg stable 300- 600mg/kg/month, at home or at hospital, max. 4ml/min, 13508 infusions over 2 years, 5 different IVIg products	Reaction rate 0,8% over 2 years, 0,1% moderate, 0,6% mild, no severe most AR with high rates, overall 111 AR, 91 mild, 20 moderate in 59 patients, no difference between products	yes
(Aghamohammadi, Farhoudi, et al., 2004), 2004	RCS	XLA=25; CVID=31; Subclass- deficiency=5; AT=8; HlgM=2	71	Ongoing IVIg over 7 years, 400-500mg/kg/month,	AR 12,3%, absolute 152 AR in 35 patients; 86% of all reactions „mild“, 2 severe reactions (both IgA-Def.), significantly increased rate in patients with IgA-deficiency (16,7%) p<0,001; AR related to infusion rate and significantly decreased rate in second year (14,5% vs. 10,1%; p<0,02)	yes
(Tcheurekdjian, Martin, Kobayashi, Wasserman, & Hostoffer, 2006), 2006	PC	CVID=33; Subclass- Deficiency = 14; SAD= 20; XLA=2; Others= 6 (dual diagnosis in certain patients)	65	Follow-up 6 month; Gamimune N in patients with previous IVIG; same dosing schedule as before; observing during infusion and 72h after;	Intrafusion AR: 17% Postinfusion AR: 41% 48/65 patients with premedication based on previous reaction	yes
(Quinti et al., 2008), 2008	PC	CVID	13	13 patients with severe adverse reactions on IVIg, IVIg was withdrawn; SCIg was initiated after premedication with hydrocortisone 2-5mg/kg, 400mg/ kg/month weekly	Two severe reactions on SCIg, one tolerated an alternative preparation, the other tolerated slower rates; 11 mild reactions infusion-associated	no

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

c. Transmission von Pathogenen

Die Immunglobulinapplikation als Übertragung eines menschlichen Blutproduktes birgt ein Risiko der Transmission infektiöser Pathogene. In erster Linie geht es hier um die Übertragung von Viren und Prionen. Obgleich die Herstellungsprozesse dieses Risiko minimieren (s. Anhang), wurden in den 90er Jahren Fälle beschrieben, bei denen eine Übertragung von Hepatitis C stattgefunden hat (Chapel, Christie, Peach, & Chapman, 2001; Quinti et al., 2008; Razvi, Schneider, Jonas, & Cunningham-Rundles, 2001). Auch das Übertragungsrisiko für Prionen ist nicht eindeutig einzuschätzen. Vor Beginn der Therapie muss der Patient über die Risiken einer Pathogenübertragung und über die möglichen unerwünschten Wirkungen aufgeklärt werden.

Dank der Einführung von Good Manufacturing Practice (GMP) und weiteren Vorgaben der Behörden konnte eine Übertragung von Pathogenen seit über 15 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden.

IV.2. Supportive Maßnahmen

IV.2.1. Antiinfektiöse Therapie

Eine Englische Leitlinie des UK-Primary-Immunodeficiency-Network empfiehlt eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei persistierenden Infektionen trotz einer bestehenden adäquaten Immunglobulinsubstitution (<http://www.ukpin.org.uk/standards.htm>). Zur Antiinfektivtherapie und -prophylaxe bei Antikörpermangelsyndromen gibt es keine kontrollierten klinischen Studien. Die Empfehlungen repräsentieren hier Expertenmeinung und die Erfahrung aus den Empfehlungen zur Antiinfektivtherapie bei Patienten mit andersartigen Immundefekten. Derzeitige Expertenmeinung dieser Konsensusgruppe ist, dass im Bedarfsfall einer umgehenden empirischen antimikrobiellen Therapie grössere Bedeutung zukommt als der antimikrobiellen Chemoprophylaxe. Patienten mit Antikörpermangelsyndromen sollten in Abhängigkeit von der klinischen Situation (Schwere, Infektionslokalisation, bekannte Erregerpersistenz) umgehend bereits bei Infektionsverdacht therapiert werden. Dies umfasst in der Regel eine antibakterielle Therapie, die *Streptokokkus pneumonia* und *Haemophilus* erfasst, kann aber je nach klinischem Bild und Information zu früheren Infektionen und Infektionserregern auch eine antivirale, antimykotische oder antiparasitäre Therapie beinhalten.

Zu erwägen ist der Versuch einer Sekundärprophylaxe bei rezidivierenden Infektionen mit identischem Erreger (Erregerpersistenz mit klinischen Rezidiven) trotz adäquater Immunglobulinsubstitution. Hier sollte Rücksprache mit einem infektiologisch erfahrenen Arzt erfolgen und der Nutzen gegenüber Nachteilen (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Kosten) individuell abgewogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die im Rahmen ihre Erkrankung eine Lungenschädigung mit Bronchiektasen entwickelt haben. Hier ist bei chronischer Besiedlung mit Erregern, für die im Falle eines klinischen Rezidivs mit einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion zu rechnen ist, analog zu Empfehlungen bei Patienten mit anderer chronischer Grunderkrankung (z.B. Cystischer Fibrose) zu verfahren, d.h. es sollte wenn möglich eine Eradikationstherapie angestrebt werden. Bei produktivem Husten mit purulentem Sputum ist eine antibiotische Therapie bis zum Ende des Hustens sinnvoll. Wo immer möglich sollte vor antibiotischer Therapie eine Erregerdiagnostik stattfinden und ggf. induziertes Sputum untersucht oder eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden.

Kernaussage 11

„Kommt es trotz Immunglobulinsubstitution bei primären Antikörpermangelkrankungen zu Infektionen, wird eine sofortige kalkulierte hochdosierte ggf. verlängerte antimikrobielle Therapie empfohlen. Ein Erregernachweis ist zwingend anzustreben, anschließend Umstellung der Therapie nach Antibiotogramm. Antikörperbestimmungen zur Erregerdiagnostik sind verzichtbar.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

Kernaussage 12

„Bei Patienten mit Antikörpermangelkrankungen wird eine generelle kontinuierliche antimikrobielle Chemoprophylaxe nicht empfohlen.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

„Eine kontinuierliche antimikrobielle Therapie kann bei Patienten mit chronisch purulentem Sputum erwogen werden.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

IV.2.2. Impfungen

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten unter Immunglobulinsubstitution. Impftiter gegen die üblichen Impfantigene sind in polyvalenten Immunglobulinpräparaten vorhanden, sodass die meisten Impfungen unter Immunglobulinsubstitution generell nicht nötig sind. Ausnahmen bilden die saisonale Influenza-Impfung sowie die Impfung mit viralen Totvakzinen (FSME, Hepatitis A und B), die von der STIKO bei „immunologischer Restfunktion“ empfohlen werden (STIKO, 2005). Es gibt Hinweise auf die Induktion einer zellulären Impfmunität bei Antikörpermangelkrankungen. Diese ist erst in Anfängen belegt (Kuntz et al., 2011), sodass die Empfehlungen zur Impfung ausschließlich auf Expertenmeinungen beruhen.

Kernaussage 13

„Unter Immunglobulinsubstitution ist gegen manche impfpräventablen Erkrankungen kein Schutz zu erwarten (z.B. FSME, Hepatitis B).

Unter Immunglobulinsubstitution wird in Übereinstimmung mit der STIKO folgendes Vorgehen empfohlen:

- a) Totvakzine mit viralen Peptiden können empfohlen werden (Hepatitis A+B, FSME)*
- b) die Influenzaimpfung wird trotz Zweifel an der vollen Wirksamkeit in Verbindung mit einer Umgebungsimpfung empfohlen“*
- c) Lebendvakzine sind kontraindiziert; Regionen der Welt mit Gelbfieber/japanischer Encephalitis sollten gemieden werden*
- d) Polysaccharid-Vakzine (Pneumovax, etc.) sind wahrscheinlich ineffektiv*

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

IV.2.3. Physiotherapie/Atemphysiotherapie

Eine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich physiotherapeutischer Massnahmen ist aufgrund von fehlenden klinischen Studien an immundefizienten Patienten nicht möglich. Es gibt jedoch eine Vielzahl an Studien, die auf dem Boden anderer Grunderkrankungen den Einfluss dieser Massnahmen auf den Progress chronischer Lungenschäden/Bronchiektasen untersucht haben. Hier wurde durch den Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. anlässlich dieser Leitlinienerstellung eine Literaturrecherche durchgeführt (Physiotherapeuten/, e.V., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, 2011). Es wurden existierende Reviews und klinische Studien hauptsächlich zur physikalischen Therapie von Patienten mit Cystischer Fibrose zusammengefasst und bewertet.

Eine Evidenz zur Wirksamkeit der Methoden in Bezug auf die Reinigung der Atemwege bei Cystischer Fibrose und Bronchiektasen konnte nachgewiesen werden. Die Atemphysiotherapie stellt bei Cystischer Fibrose und Bronchiektasen eine Standardbehandlung dar. Eine klare und eindeutige Evidenz für die einzelnen Methoden der Atemphysiotherapie (Autogene Drainage, active cycle of breathing techniques, oszillierende PEP-Geräte etc.) kann an dieser Stelle nicht nachgewiesen werden. Das liegt einerseits an der großen Heterogenität der Studien, an kleinen Populationen, an fehlenden Standards in Bezug auf Outcomes und kaum vorliegenden Langzeitstudien. Erfahrungsgemäß unterstützt die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung die Sekretolyse und ist vor der atemphysiotherapeutischen Intervention zu empfehlen. Patienten und Therapeuten beobachten eine Reduktion der Symptome und Häufigkeit der

Sinusitiden durch Nasenspülungen zur Reinigung der Nasenhöhle. Hierzu gibt es ebenfalls keine Evidenz in Form von klinischen Studien, sodass auch hier die Empfehlung auf dem Boden der Expertenmeinung gegeben wird.

Kernaussage 14

„Atemphysiotherapie wird frühzeitig bei bestehender chronischer Bronchitis oder Bronchiektasen empfohlen.“

Evidenzgrad: IV; Empfehlungsgrad: A

IV.2.4. Weitere supportive Maßnahmen

Eine Anbindung an Selbsthilfegruppen zum Erfahrungsaustausch und positive Beeinflussung des Krankheitskonzeptes sollte angeboten werden. Im Vordergrund stehen hier der Erfahrungsaustausch von betroffenen Eltern oder Patienten und damit der Umgang mit alltäglichen Einschränkungen durch die Erkrankung. Das können interfamiliäre Probleme bzgl. der Aufklärung des betroffenen Kindes, Geschwisterkindern oder Partnerschaft sein. Auch der Umgang mit der Erkrankung in Kindergarten, Schule und Arbeitsplatz können einen Konflikt darstellen. Hierzu haben Selbsthilfegruppen Material in Form von Broschüren, Büchern und Comics herausgegeben. Es finden regelmäßig Treffen und Aufklärungsveranstaltungen statt. Eine psychosoziale Betreuung kann hier organisiert werden.

Es stehen folgende Selbsthilfegruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Verfügung:

dsai - Deutsche Selbsthilfe Angeborener Immundefekte e.V. (www.dsai.de)

ÖSPID – Österreichische Selbsthilfegruppe für Primäre Immundefekte (www.oespid.at)

SVAI – Schweizerische Vereinigung für Angeborene Immundefekte (www.svai.ch)

Für die Patienten und ihre Angehörigen werden bundesweit strukturierte und validierte Patientenschulungen in Form von Wochenendseminaren angeboten (www.PID-Schulung.de). Rehabilitative Maßnahmen zur Erhaltung und Verbesserung von Organfunktionen könne indiziert sein. Diese stehen meist in Zusammenhang mit chronisch pulmonalen Komplikationen.

V. Anhang

Abkürzungsverzeichnis:

AR:	Adverse reaction
AE:	Adverse event
ARAG:	Autosomal recessive agammaglobulinemia
AT:	Ataxia teleangiectatica
AUC:	Area under the curve
BÄK:	Bundesärztekammer
CF:	Cystische Fibrose
CLL:	Chronisch lymphatische Leukämie
CO:	Cross-over
CPD:	Chronic pulmonary disease

CT:	Computertomographie
CVID:	Common Variable Immunodeficiency
EMA:	European Medicines Agency
FDA:	Food and Drug Administration (US)
HAV:	Hepatitis-A-Virus
HBV:	Hepatitis-B-Virus
HCV:	Hepatitis-C-Virus
HIgM:	Hyper-IgM Syndrom
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HRCT:	High-resolution CT
HrQoL:	Health-related-Quality of life
i.m.:	intramuskulär
i.v.:	intravenös
IMIg:	intramuskuläre Immunglobuline
IVIg:	intravenöse Immunglobuline
IUIS:	International Union of Immunological Societies
KMT:	Knochenmarktransplantation
PC:	Prospective cohort
PID:	Primary Immunodeficiency
RCS:	Retrospective case series
RCT:	Randomized controlled trial
RTI:	Respiratory tract infections
s.c.:	subkutan
SAD:	Selective antibody deficiency
SAE:	Severe adverse event
SBI:	Serious bacterial infection
SCID:	Severe combined immunodeficiency
SCIg:	subkutane Immunglobuline
STIKO:	Ständige Impfkommision des Robert-Koch-Instituts
TL:	Trough level
UAW:	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO:	World Health Organization
XLA:	X-linked Agammaglobulinemia

Präparate und Herstellungsverfahren

In Deutschland folgt die Gabe von Immunglobulinen gemäß der Querschnittsleitlinie der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Bundesärztekammer, 2008). Die hier geforderten Qualitätskriterien enthalten die Herstellung aus einem Pool von mindestens 1000 gesunden Spendern. Das Produkt muss bei der Aufreinigung Schritte zur Virusinaktivierung und Viruselimination durchlaufen und muss eine bestimmte Konzentration gewisser antiviraler und antibakterieller Antikörper enthalten. Trotzdem besteht grundsätzlich ein Risiko der Übertragung infektiöser Pathogene mit der Gabe von Immunglobulinen. Es erfolgt eine regelmäßige Testung des Spenderpools, um diese Risiken zu minimieren. Es besteht eine Chargendokumentationspflicht gemäß §14 des Transfusionsgesetzes analog zu anderen menschlichen Blutprodukten.

Immunglobulinpräparate werden in lyophilisierter Form oder als stabilisierte Lösung angeboten. Sie enthalten verschiedene Stabilisatoren (Albumin, Aminosäuren wie Glycin oder Prolin, Zucker wie Glucose, Maltose, Saccharose oder Sorbitol, und/oder Nicotinamid). Mit Ausnahme von Pentaglobin® enthalten die verfügbaren Produkte > 90 % IgG (90 bis 98 mg/ml), daneben geringe Anteile an IgA (0,003 bis 66 mg/ml) und unterschiedliche Anteile an IgM, kein IgE und IgD.

Für die Herstellung eines Immunglobulinpräparates wird Plasma von einer großen Anzahl von Spendern verwendet (mindestens 1000, meist mehr als 10000). Hierdurch ist ein gewisses Risiko der Kontamination mit infektiösen Pathogenen verbunden.

Die Auswahl der Spender erfolgt nach den Maßgaben des Transfusionsgesetzes anhand von klinischer Untersuchung und Fragebogen, um die Risiken einer übertragbaren Erkrankung anhand des individuellen Risikoprofils zu minimieren. Auch die Herstellungs- und Anwendungsverfahren sind gesetzlich geregelt (www.bundesärztekammer.de).

Spenderplasma wird zunächst bis -20° gefroren und in „Quarantäne“ gehalten bis der Spender ein weiteres Mal spendet und die entsprechenden Suchtests infektiöse Pathogene die gleichen negativen Resultate ergeben, bevor eine Freigabe erfolgt. Die Plasmafraktionierung und Aufteilung in Ihre Komponenten erfolgt entweder mit Hilfe der Fraktionierung nach Cohn oder durch Ionenaustausch-Chromatographie. Hierdurch kann bereits die Transmissionsrate von Viren (z.B. HIV) reduziert werden (Ballow, 2002). Bei weiteren Herstellungsverfahren gibt es mehrere zusätzliche Schritte, um die Virus-Inaktivierung (HIV, HBV, HCV, HAV, Parvovirus-B19, West-Nile-Virus) und damit optimale Sicherheit gegen die Übertragung von Viren zu gewährleisten (Solvent-detergent-Verfahren, Nanofiltration, verschiedene Präzipitationsschritte). Bei den aktuell durchgeführten Maßnahmen zur Virusinaktivierung erfolgt keine Neutralisation von Prionen. Bisher ist keine Übertragung dokumentiert und experimentelle Studien deuten an, dass die Separierungsprozesse/Virusfiltrationstechnik deren Beseitigung sichern (Ballow, 2002) (Trejo et al., 2003).

Präparateübersicht

Tab. 16: In Deutschland verfügbare humane Immunglobulinpräparate (aus Rote Liste/Fachinfo, Stand 02/2012)

Präparatname	%	Applikation	Ig-Anteil	Maximaler IgA-Anteil	Infusionsgeschwindigkeit laut Herstellerangaben
Beriglobin (160mg/ml) Injektionslösung	16%	s.c., i.m.	95%	1,7 mg/ml	10ml/h - 22ml/h
Flebogamma DIF 10% (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	97%	0,05 mg/ml	0,6 ml/kgKG/h zu Beginn, dann 30 minütig Steigerung bis max. 4,8ml/kgKG/h
Flebogamma DIF 5% (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	97%	0,05 mg/ml	0,6-1,2 ml/kgKG/h, max. 6 ml/kgKG/h
Gammagard S/D (50mg/ml oder 100mg/ml) Lyophilisat	5% oder 10%	i.v.	90%	0,003 mg/ml	5%: 0,5 bis 4ml/kgKG/h 10%: 0,5 bis 8ml/kgKG/h
GAMMANORM (165mg/ml) Injektionslösung	16,5%	s.c., i.m.	95%	0,08 mg/ml	10ml/h/Pumpe, max. 20ml/h/Pumpe, max. 40ml/h
Gamunex 10% (100mg/ml) Infusionslösung	10%	i.v.	98 %	0,084 mg/ml	0,6 - 8,4 ml/kgKG/h
Hizentra (200mg/ml) Injektionslösung	20%	s.c.	98%	0,05mg/ml	Initial 0,2-0,5g/kg; 1-2,5ml/kg/h 15ml/h/Pumpe, max. 25ml/h
Ig Vena (50g/l) Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,05mg/ml	Initial 0,46 - 0,92 ml/kgKG/h; max. 1,85ml/kgKG/h
Intratect (50mg/ml) Infusionslösung	5%	i.v.	96%	2 mg/ml	1,4 bis 1,9 ml/kgKG/h
KIOVIG 100mg/ml Infusionslösung	10%	i.v.	98%	0,14 mg/ml	0,5 bis 8ml/kgKG/h
OCTAGAM 10% Infusionslösung	10%	i.v.	95%	0,4 mg/ml	0,6-1,2ml/kgKG/h, bis 7,2 ml/kgKG/h
OCTAGAM 5% Infusionslösung	5%	i.v.	95%	0,2 mg/ml	1 bis 5ml/kgKG/h
Pentaglobin (50mg/ml)	5%	i.v.	95%	6 mg/ml	NG und Sgl: 1,7ml/kgKG/h, Kinder und Erw: max 15ml/kgKG/h
Privigen 100mg/ml Infusionslösung	10%	i.v.	98%	0,025 mg/ml	0,3 ml/kg KG/h, 4,8ml/kg KG/h - 7,2 ml/kgKG/h

Subcuvia 160g/l Injektionslösung	16%	s.c., i.m.	95%	4,8 mg/ml	10 ml/h - 20 ml/h; nicht mehr als 15 ml an einer Körperstelle
Vivaglobin (160mg/ml) Injektionslösung	16%	s.c.	95%	1,7mg/ml	10 ml/h - 22 ml/h; nicht mehr als 15 ml an einer Körperstelle

Tabelle Präparatevergleiche und Zulassungsstudien

Tab. 17: Studienübersicht: Präparatevergleiche und Zulassungsstudien

	Type of Study	Patients	N	Treatment regime	Outcome	Industry sponsored
(Ochs et al., 1980), 1980	RCT	CVID=18; XLA=7; others=4	29	Reduced-alkylated IVIG-5% in 10% maltose (Gamimune) vs. 5% R/A preparation without maltose as stabilizer; 3 months 100-150mg/kgKG/month; crossover §	Safety equivalent	yes
(Pirofsky, 1987), 1987	RCT	PID	39	New IVIg pH 4,25 product (Gamimune-N) maximum rate 0,1ml(0,5mg)/kg/min vs. reduced-alkylated IVIg pH 6,8 (Gamimune) §	No significant differences in safety and efficacy	yes
(Steele et al., 1987), 1987	RCT	CVID=8; XLA=2	10	Ongoing IVIg; 6 doses/months 200mg/kgKG native or modified IVIg, crossover	Efficacy equivalent	yes
(Zuhrie et al., 1995); 1995	PC	PID	21	Alphaglobin versus Sandoglobulin or Gamimune-N ; 6 month Alphaglobulin in accordance to previous dose, crossover	Alphaglobulin equivalent	yes
(Schiff et al., 1997); 1997	RCT	CVID=17; XLA=7; HlgM =1; Nezelof-syndrom=1; Hyper-IgE=1	27	Ongoing IVIg with Sandoglobulin (n=17), Gamagard (n=49) or Gamimune (n=4); crossover between new preparation Intraglobin F for 6 months or previous preparation; dose according to previous dose (300-400mg/ kgKG/21-28 days)	Efficacy, tolerability and safety of Intraglobin F equivalent	yes
(Ballou et al., 2003), 2003	RCT	PID	40	Three doses of IGIV-C 10% (Gamunex) or IGIV-SD 10%; crossover	Efficacy, tolerability and safety equivalent	yes
(Roifman et al., 2003); 2003	RCT	CVID=90; Hypogammaglobulinaemia=5 5; others=2	172	Ongoing IVIg; 9 months IVIg-SD 10% (Gamimune) or new IVIg-C (Gamunex 10 %), randomized, double-blind, parallel-group	Infection rate reduced with IVIG-C (annual infection rate 0,18 vs. 0,43), Safety and tolerability equivalent	yes
(Wolf et al., 2003); 2003	PC	ITP=27; PAD=36	36	Ongoing IVIg; 300-800mg/kgKG/21-28 days IVIG-N compared with Sandoglobulin; dose according to prestudy medication	Efficacy, tolerability and safety equivalent	yes
(Berger & Pinciario, 2004), 2004	PC	CVID=37; XLA=12; HlgM=1; other=1	51	Ongoing IVIg; 300-600mg/kgKG/21-28 days Flebogamma 5% for 12 months; maximum rate 0,1ml/ kgKG/min (300mg/kg/h)	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Ochs & Pinciario, 2004), 2004	PC	CVID=28; XLA=13; HlgM=2; others=2	46	Ongoing IVIg; 400-600mg/kgKG/21-28 days Octagam 5% for 12 months; maximum rate 3,3mg/kgKG/min	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Matamoros et al., 2005); 2005	PC, CO	CVID=12; Subclass-deficiency=5; XLA=3; HlgM=2; secondary ID =13	35	Three doses of Flebogamma 10% vs. Flebogamma 5% IVIg-preparation, cross-over; maximum infusion rate 0,04ml/kgKG/min	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Bjorkander et al., 2006); 2006	PC	CVID=18; XLA=2; others=2	22	IVIg or SClg; three doses of a licenced product in accordance to previous dose; 9 doses of KIOVIG 10%* ; Maximum rate 8ml/kgKG/h	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Church et al., 2006), 2006	PC	CVID=41; XLA=5; others=15	61	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose GAMMAGARD LIQUID 10%* for 12 months;	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes

(Berger, 2007), 2007	PC	CVID=35; XLA=10; others=1	46	Ongoing IVIg treatment; Flebogamma 5% DIF for 12 months	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Berger et al., 2007), 2007	PC	PID	42	Ongoing IVIg treatment; Carimune NF liquid 278-800mg/kgKG/21-28 days for 6 months; maximum rate 3,5mg/kgKG/min (Carimune NF liquid entspricht Sandoglobulin NF liquid entspricht IVIG-F10)	Efficacy and safety equivalent to previous products	yes
(Stein et al., 2009), 2009	PC	XLA=21; CVID=59	80	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose Privigen 10% for 12 months; maximum rate 8mg/kg/min	Efficacy, tolerability and safety equivalent to other IVIg products	yes
(Ballow, 2009), 2009	PC	PID	46	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose Flebogamma DIF 5% for 12 months;	Equivalent efficacy and safety to other IVIg products	yes
(Berger et al., 2009), 2009	PC	XLA=8; CVID=37; AT=1	46	Ongoing IVIg treatment; 300-600mg/kgKG/21-28 days in accordance with previous dose Flebogamma DIF 10% for 12 months; initiated rate 0,01/kgKG/min, stepwise increase with maximum rate 0,08 ml/kgKG/min (480/kgKG/h)	Efficacy and safety equivalent to other products	yes
(Kreuz et al., 2010), 2010	PC	CVID=20; congenital agammaglobulinemia=12; HlgM=5; AT=5; others=9	51	Ongoing IVIg treatment; according to with previous dose Intratect for 12 months; maximum rate 2,4ml/kgKG/h	Efficacy, safety and tolerability equivalent to other products	yes
(Borte, Pac, et al., 2011), 2011	PC	Children=18 and adolescents=5; CVID=7; XLA=15; ARAG=1	23	Ongoing IVIg or SCIg; wash-in/wash-out; 40 weeks Hizentra dose equivalent to previous treatment regime; maximum infusion rate 35ml/h	TL in patients switching from IVIg increased, safety and tolerability	yes
(Jolles et al., 2011), 2011	PC	CVID=28; XLA=17; ARAG=1	51	Ongoing IVIg (n=27) or SCIg (n=19); 12 weeks wash-in/wash-out; 28 weeks efficacy period with Hizentra in equal dose to previous treatment regime	TL in patients switching from IVIg increased, safety and tolerability	yes

* identisches Produkt; in den USA und Europa unter verschiedenen Markennamen vertrieben

§ Produkte vom gleichen Hersteller verglichen

AR: Adverse reaction; AE: Adverse event; ARAG: Autosomal recessive agammaglobulinemia; AT: Ataxia teleangiectatica; AUC: Area under the curve; BÄK: Bundesärztekammer; CF: Cystische Fibrose; CO: Cross-over; CPD: Chronic pulmonary disease; CT: Computertomographie; CVID: Common Variable Immunodeficiency; HlgM: Hyper-IgM Syndrom; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HrQoL: Health-related-Quality of life; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; IMIg: intramuskuläre Immunglobuline; IVIg: intravenöse Immunglobuline; PC: Prospective cohort; PID: Primary Immunodeficiency; RCS: Retrospective case series; RCT: Randomized controlled trial; RTI: Respiratory tract infections; s.c.: subkutan; SAD: Selective antibody deficiency; SAE: Severe adverse event; SBI: Serious bacterial infection; SCID: Severe combined immunodeficiency; SCIg: subkutane Immunglobuline; TL: Trough level; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen; WHO: World Health Organization; XLA: X-linked Agammaglobulinemia

Literaturangaben

- 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.
- Abrahamsen, T. G., Sandersen, H., & Bustnes, A. (1996). Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*, 98(6 Pt 1), 1127-1131.
- Aghamohammadi, A., Farhoudi, A., Nikzad, M., et al. (2004). Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92(1), 60-64.
- 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.
- Ammann, A. J., Ashman, R. F., Buckley, R. H., et al. (1982). Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol*, 22(1), 60-67.
- Ballow, M. (2002). Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 42(3), 449-458; quiz 458-449.
- Ballow, M. (2009). Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, 157 Suppl 1, 22-25.
- Ballow, M., Berger, M., Bonilla, F. A., et al. (2003). Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex, 10%). *Vox Sang*, 84(3), 202-210.
- Berger, M. (2004). Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, 112(1), 1-7.
- Berger, M. (2007). A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of Flebogamma. *J Clin Immunol*, 27(6), 628-633.
- Berger, M., Cunningham-Rundles, C., Bonilla, F. A., et al. (2007). Carimune NF Liquid is a safe and effective immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Immunol*, 27(5), 503-509. doi: 10.1007/s10875-007-9096-9
- Berger, M., Murphy, E., Riley, P., et al. (2010). Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J*, 103(9), 856-863.

- Berger, M., & Pinciaro, P. J. (2004). Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma 5% [immune globulin intravenous (human)] for replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 24(4), 389-396.
- Berger, M., Pinciaro, P. J., Althaus, A., et al. (2009). Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Flebogamma(R) 10% DIF, a High-Purity Human Intravenous Immunoglobulin, in Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*.
- Berger, M., Rojavin, M., Kiessling, P., et al. (2011). Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. [Clinical Trial]. *Clin Immunol*, 139(2), 133-141. doi: 10.1016/j.clim.2011.01.006
- 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.
- Bjorkander, J., Hammarstrom, L., Smith, C. I., et al. (1987). Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*, 7(1), 8-15.
- Bjorkander, J., Nikoskelainen, J., Leibl, H., et al. (2006). Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sang*, 90(4), 286-293.
- Blore, J., & Haeney, M. R. (1989). Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *BMJ*, 298(6672), 516-517.
- Borte, M., Pac, M., Serban, M., et al. (2011). Efficacy and safety of hizentra((R)), a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 31(5), 752-761.
- Borte, M., Quinti, I., Soresina, A., et al. (2011). Efficacy and Safety of Subcutaneous Vivaglobin(R) Replacement Therapy in Previously Untreated Patients with Primary Immunodeficiency: A Prospective, Multicenter Study. *J Clin Immunol*.
- Brennan, V. M., Cochrane, S., Fletcher, C., et al. (1995). Surveillance of adverse reactions in patients self-infusing intravenous immunoglobulin at home. *J Clin Immunol*, 15(2), 116-119.
- Brennan, V. M., Salome-Bentley, N. J., & Chapel, H. M. (2003). Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 133(2), 247-251.
- Bundesärztekammer. (2008). Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
- Burks, A. W., Sampson, H. A., & Buckley, R. H. (1986). Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med*, 314(9), 560-564.
- Busse, P. J., Razvi, S., & Cunningham-Rundles, C. (2002). Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 109(6), 1001-1004.
- Chapel, H. M., Christie, J. M., Peach, V., et al. (2001). Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol*, 99(3), 320-324.
- Chapel, H. M., Spickett, G. P., Ericson, D., et al. (2000). The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 20(2), 94-100.
- Church, J. A., Leibl, H., Stein, M. R., et al. (2006). Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 26(4), 388-395.
- Cunningham-Rundles, C., & Bodian, C. (1999). Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*, 92(1), 34-48.
- 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., Mankariou, 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.
- de Gracia, J., Vendrell, M., Alvarez, A., et al. (2004). Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*, 4(6), 745-753.
- Desai, S. H., Chouksey, A., Poll, J., et al. (2009). A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*, 124(4), 854-856.
- Duse, M., Iacobini, M., Leonardi, L., et al. (2010). Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 23(1), 349-353.
- Ebeling, F., Baer, M., Hormila, P., et al. (1995). Tolerability and kinetics of a solvent-detergent-treated intravenous immunoglobulin preparation in hypogammaglobulinaemia patients. *Vox Sang*, 69(2), 91-94.
- Eibl, M. M., Cairns, L., & Rosen, F. S. (1984). Safety and efficacy of a monomeric, functionally intact intravenous IgG preparation in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Immunol Immunopathol*, 31(1), 151-160.
- 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), 213-217.
- Eijkhout, H. W., van Der Meer, J. W., Kallenberg, C. G., et al. (2001). The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*, 135(3), 165-174.
- Etscheid, M., Breiter-Ruddock, S., Gross, S., et al. (2011). Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang*.
- Farmand, S., Baumann, U., von Bernuth, H., et al. (2011). [Interdisciplinary AWMF Guideline for the Diagnostics of Primary Immunodeficiency]. *Klin Padiatr*, 223(6), 378-385. doi: 10.1055/s-0031-1287835
- Fasth, A., & Nystrom, J. (2007). Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*, 96(10), 1474-1478.
- Fasth, A., & Nystrom, J. (2008). Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol*, 28(4), 370-378.
- Garbett, N. D., Currie, D. C., & Cole, P. J. (1989). Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*, 76(1), 1-7.
- Gardulf, A. (2007). Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs*, 21(2), 105-116.
- Gardulf, A., Andersen, V., Bjorkander, J., et al. (1995). Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, 345(8946), 365-369.
- Gardulf, A., Bjorvell, H., Andersen, V., 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), 917-927.
- Gardulf, A., Borte, M., Ochs, H. D., et al. (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), 81-88.
- Gardulf, A., Hammarstrom, L., & Smith, C. I. (1991). Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, 338(8760), 162-166.
- Gardulf, A., & Nicolay, U. (2006). Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 6(6), 434-442.
- Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., et al. (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), 177-185.
- Gardulf, A., Nicolay, U., Math, D., et al. (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), 936-942.
- Gathmann, B., Binder, N., Ehl, S., et al. (2012). The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*, 167(3), 479-491. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x
- Gelfand, E. W., & Hanna, K. (2006). Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients. *J Clin Immunol*, 26(3), 284-290.

- Gislason, D., Hanson, L. A., Kjellman, H., et al. (1978). Intravenous gamma-globulin infusions in patients with hypo-gamma-globulinemia: prevention of adverse reactions with corticosteroids. [Case Reports Clinical Trial]. *Vox Sang*, 34(3), 143-148.
- Gustafson, R., Gardulf, A., Granert, C., et al. (1997). Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet*, 350(9081), 865.
- Gustafson, R., Gardulf, A., Hansen, S., et al. (2008). Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*, 152(2), 274-279.
- Hagan, J. B., Fasano, M. B., Spector, S., et al. (2010). Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 30(5), 734-745.
- Hoffmann, F., Grimbacher, B., Thiel, J., et al. (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), 238-245.
- 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), 24-29.
- Horn, J., Thon, V., Bartonkova, D., et al. (2007). Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Immunol*, 122(2), 156-162. doi: 10.1016/j.clim.2006.10.002
- Imbach, P., Perret, B. A., Babington, R., et al. (1991). Safety of intravenous immunoglobulin preparations: a prospective multicenter study to exclude the risk of non-A, non-B hepatitis. *Vox Sang*, 61(4), 240-243.
- Jolles, S., Bernatowska, E., de Gracia, J., et al. (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.
- Joshi, A. Y., Iyer, V. N., Hagan, J. B., et al. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Mayo Clin Proc*, 84(1), 16-22. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60802-1
- Kallenberg, C. G. (2007). A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*, 150(3), 437-441.
- Kreuz, W., Erdos, M., Rossi, P., et al. (2010). A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect(R), a novel intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Exp Immunol*, 161(3), 512-517. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04187.x
- Kuntz, M., Goldacker, S., Blum, H. E., et al. (2011). Analysis of bulk and virus-specific CD8+ T cells reveals advanced differentiation of CD8+ T cells in patients with common variable immunodeficiency. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Immunol*, 141(2), 177-186. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.006
- 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.
- Liese, J. G., Wintergerst, U., Tympner, K. D., et al. (1992). High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child*, 146(3), 335-339.
- Matamoros, N., De Gracia, J., Hernandez, F., et al. (2005). A prospective controlled crossover trial of a new presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin. *Int Immunopharmacol*, 5(3), 619-626.
- Nicolay, U., Kiessling, P., Berger, M., et al. (2006). Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*, 26(1), 65-72.
- Nolte, M. T., Pirofsky, B., Gerritz, G. A., et al. (1979). Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*, 36(2), 237-243.
- Ochs, H. D., Buckley, R. H., Pirofsky, B., et al. (1980). Safety and patient acceptability of intravenous immune globulin in 10% maltose. *Lancet*, 2(8205), 1158-1159.
- Ochs, H. D., Fischer, S. H., Wedgwood, R. J., et al. (1984). Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med*, 76(3A), 78-82.
- Ochs, H. D., Gupta, S., Kiessling, P., et al. (2006). Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 26(3), 265-273.
- Ochs, H. D., & Pinciaro, P. J. (2004). Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 24(3), 309-314.
- Ochtrop, M. L., Goldacker, S., May, A. M., et al. (2011). T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Blood*, 118(2), 309-318. doi: 10.1182/blood-2010-11-321695
- Oksenhendler, E., Gerard, L., Fieschi, C., et al. (2008). Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Infect Dis*, 46(10), 1547-1554. doi: 10.1086/587669
- 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, J. S., Grossman, W. J., Navickis, R. J., et al. (2010). Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*, 137(1), 21-30.
- Orange, J. S., Hossny, E. M., Weiler, C. R., et al. (2006). Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 117(4 Suppl), S525-553.
- Physiotherapeuten/, D. V. f. r. P.-Z. d., e.V., K. Z., & Kompetenzzentrum Wissenschaft, F., Aus-, Fort- und Weiterbildung. (2011). Physiotherapeutische Methoden bei der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Cystischer Fibrose, Bronchiektasie oder Sinusitiden. (die Arbeit kann bei den Leitlinienautoren oder dem ZVK e.V. angefordert werden)
- Pirofsky, B. (1987). Clinical use of a new pH 4.25 intravenous immunoglobulin preparation (gamimune-N). *J Infect*, 15 Suppl 1, 29-37.
- Pruzanski, W., Sussman, G., Dorian, W., et al. (1996). Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation*, 20(4), 353-359.
- Quartier, P., Bustamante, J., Sanal, O., et al. (2004). Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol*, 110(1), 22-29.
- 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., Agostini, C., et al. (2008). Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol*, 28(3), 263-267.
- 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.
- Razvi, S., Schneider, L., Jonas, M. M., et al. (2001). Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol*, 101(3), 284-288.
- Roberton, D. M., & Hosking, C. S. (1988). Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust Paediatr J*, 24(3), 174-177.
- 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 hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*, 1(8541), 1075-1077.
- Roifman, C. M., Schroeder, H., Berger, M., et al. (2003). Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*, 3(9), 1325-1333.
- Schiff, R. I., Rudd, C., Johnson, R., et al. (1984). Use of a new chemically modified intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency: clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunol Immunopathol*, 31(1), 13-23.
- Schiff, R. I., Williams, L. W., Nelson, R. P., et al. (1997). Multicenter crossover comparison of the safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*, 17(1), 21-28.
- Skull, S., & Kemp, A. (1996). Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child*, 74(6), 527-530.

- Sleasman, J. W., Duff, C. M., Dunaway, T., et al. (2010). Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, Privigen, at different infusion rates. *J Clin Immunol*, 30(3), 442-448.
- Soderstrom, T., Soderstrom, R., & Enskog, A. (1991). Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer*, 68(6 Suppl), 1426-1429.
- Sorensen, R. U., & Polmar, S. H. (1984). Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes. *Am J Med*, 76(3A), 83-90.
- Steele, R. W., Augustine, R. A., Steele, R. W., et al. (1987). A comparison of native and modified intravenous immunoglobulin for the management of hypogammaglobulinemia. *Am J Med Sci*, 293(2), 69-74.
- Stein, M. R., Nelson, R. P., Church, J. A., et al. (2009). Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 29(1), 137-144.
- STIKO. (2005). Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin*.
- Tcheurekdjian, H., Martin, J., Kobayashi, R., et al. (2006). Intrafusion and postinfusion adverse events related to intravenous immunoglobulin therapy in immunodeficiency states. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Allergy Asthma Proc*, 27(6), 532-536.
- Thepot, S., Malphettes, M., Gardeur, A., et al. (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), 602-606.
- Thickett, K. M., Kumararatne, D. S., Banerjee, A. K., et al. (2002). Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. [Review]. *QJM*, 95(10), 655-662.
- Touw, C. M., van de Ven, A. A., de Jong, P. A., et al. (2010). Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. [Review]. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(5), 793-805. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00963.x
- Trejo, S. R., Hotta, J. A., Lebing, W., et al. (2003). Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. *Vox Sang*, 84(3), 176-187.
- Wasserman, R. L., Melamed, I., Kobrynski, L., et al. (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), 323-331.
- 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.
- Wolf, H. H., Davies, S. V., Borte, M., et al. (2003). Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang*, 84(1), 45-53.
- Zuhrie, S. R., Webster, A. D., Davies, R., et al. (1995). A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 99(1), 10-15.

Erstellungsdatum:

September 2012

Nächste Überprüfung geplant:

Dezember 2015

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online