

Verträglichkeit der **IgG Therapie**

AUTOREN:
DR. SIGUNE GOLDBACKER UND
PROF. DR. KLAUS WARNATZ, CCI FREIBURG

Bei primären Immundefekten, welche mit einem Mangel an Antikörpern (=Immunglobulinen) verbunden sind, stellt der regelmäßige Ersatz der Immunglobuline einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar. Hierzu stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die viele Antikörper der Klasse IgG, aber nur sehr wenige der Klassen IgA und IgM enthalten. Die Antikörper besitzen unterschiedliche Bindungsstellen für Strukturen auf Eiweißen, Zucker- oder auch Lipidresten. Darüber können sie in ihrer Gesamtheit viele verschiedene Infektionserreger erkennen, binden und so unschädlich machen. Diese vom menschlichen Körper sorgfältig ausgewählte Vielfalt kann nicht synthetisch hergestellt werden, so dass die Präparate aus dem Plasma von Blutspendern nach den Richtlinien des GMP (=good manufacturing practice) gewonnen werden müssen.

Qualität und Sicherheit werden in Deutschland dabei durch das Paul-Ehrlich-Institut überwacht (www.pei.de). Für die Behandlung mit Immunglobulinen sind folgende Punkte von Bedeutung:

- 1) Von ärztlicher Seite muss die Indikation zur Immunglobulinersatztherapie unter Abwägung von Nutzen und Risiko gestellt werden. Bei Antikörpermangel-Syndromen überwiegt der Nutzen eindeutig.
- 2) Eine schriftliche Aufklärung des Patienten ist entsprechend des Transfusionsgesetzes erforderlich.
- 3) Es besteht eine Dokumentationspflicht der verabreichten Chargen (=Nummern der Produktionseinheit), die für die Dauer von 30 Jahren aufgehoben werden muss. Im Falle einer Heimtherapie erfolgt diese Dokumentation durch den Patienten selbst.
- 4) Bei Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen hat der betreuende Arzt über die Notwendigkeit einer Unerwünschte Arzneimittelwirkung (=UAW) Meldung zu entscheiden.



Ein wichtiger Bestandteil der Aufklärung des Patienten ist die Information über das Risiko der Behandlung. Welche Nebenwirkungen können bei der Übertragung von Immunglobulinen auftreten?

Insgesamt kann die Immunglobulinersatztherapie als gut verträgliche Therapie eingestuft werden. Unerwünschte Nebenwirkungen treten selten bis gelegentlich auf und sind meist nur von milder bis moderater Ausprägung. Dennoch ist es wichtig auch als Patient diese gut zu kennen. Detaillierte Auskunft geben die Fachinformationen der jeweiligen Präparate. In diesem Artikel fassen wir die wesentlichen Nebenwirkungen zusammen. Im Gegensatz zur Übertragung von roten Blutkörperchen oder der Transplantation von Organen muss bei der Gabe von Immunglobulinen nicht vorher die Kompatibilität (=Zusammenpassen) der übertragenen Blutbestandteile untersucht werden, da anders als bei Zellen, welche individuelle Gewebeeigenschaften auf ihrer Oberfläche tragen, es sich bei IgG um Eiweißstoffe handelt, welche grundsätzlich bei allen Menschen gleich aussehen und deswegen vom Körper des Empfängers nicht als fremd angesehen werden. Eine Ausnahme ist die Unverträglichkeit von IgA bei komplettem Fehlen von IgA beim Empfänger (s. Tabelle).



Einen relevanten Einfluss auf Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen übt die Art der Gabe aus. So können Immunglobuline intravenös (IV) oder subkutan (SC) verabreicht werden. Die intramuskuläre (IM) Gabe ist in dieser Indikation obsolet, da sie eine nur unzureichende Substitution darstellt, welche zusätzlich mit einem erhöhten Risiko der Verletzung von Nerven und anderen Geweben verbunden ist. Bei der subkutanen Gabe wird zwischen „Standard“-Therapie (im Weiteren abgekürzt als SC) und Hyaluronidase-unterstützter Therapie (im Weiteren abgekürzt als Hy-SC) unterschieden.

Die Hy-SC Therapie unterscheidet sich von der SC Therapie lediglich dadurch, dass vor der Gabe des Immunglobulins das Enzym Hyaluronidase an die selbe Stelle gespritzt wird, wodurch der subkutane Raum vorübergehend erweitert wird, so dass eine größere Menge an Immunglobulinen an diese Stelle infundiert werden kann.

Bei der Auswahl der Route werden verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt. Dieser Artikel konzentriert sich auf die Aspekte der Verträglichkeit.

Tabelle 1 (S. 11–13) fasst verschiedene Punkte zur Verträglichkeit der IgG Therapie zusammen und gibt Anregungen zum entsprechenden Umgang damit. Die Nebenwirkungen werden dabei nach folgenden verschiedenen Gesichtspunkten bewertet:

- * **Art** (Lokal, Systemisch, Organbezogen)
- * **Häufigkeit** (sehr selten $\leq 1/10.000$, selten $1/10.000$ bis $1/1.000$, gelegentlich $1/1.000$ bis $1/100$, häufig $1/100$ bis $1/10$, sehr häufig $\geq 1/10$)
- * **Schweregrad** (mild, moderat, schwer)
- * **Zeitlicher Verlauf hinsichtlich Beginn** (umgehend, verzögert) **und Dauer** (vorübergehend, anhaltend) **der Beschwerden**
- * **Verantwortlicher Bestandteil** (Immunglobulin, Stabilisatoren, infektiöse oder nicht-infektiöse Verunreinigungen)
- * **Zugrundeliegender Mechanismus** (physikalisch, toxisch, allergisch). Oft sind diese nicht im Detail verstanden bzw. sind die Beschwerden nicht immer nur einer der Ursachen zuzuordnen. ►



IgG Therapie

Für die Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen ist zwischen prophylaktischen (=vorbeugenden) Maßnahmen und der symptomatischen Therapie der Nebenwirkungen zu differenzieren. Eine Prophylaxe kann grundsätzlich bei manchen Patienten aufgrund des individuellen Risikos (=primär) oder erst bei erneuter Gabe erfolgen, um vormals aufgetretene Nebenwirkungen im weiteren Verlauf zu verhindern (=sekundär).

Zu den Maßnahmen, welche von vorne herein Nebenwirkungen verhindern können, zählt die sorgfältige Beratung und Auswahl von Präparat und Route durch einen mit dieser Therapie vertrauten Arzt.

Hierzu werden Begleiterkrankungen, Begleittherapien sowie frühere (Un-/)Verträglichkeiten von IgG Therapien berücksichtigt. Grundsätzlich sollte bei guter Verträglichkeit eines Präparates diese beibehalten werden und nicht grundlos zu anderen Präparaten gewechselt werden.

Seitens der immunologischen Laborveränderungen spielt bei manchen Patienten das Vorliegen eines komplett fehlenden Serum IgA (<0,06 g/l) bei fehlenden IgA positiven B Zellen eine Rolle. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko einer durch anti-IgA vermittelten Reaktion insbesondere auf IV Präparate [„Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy.“, Horn et al Clin Immunol. 2007 Feb; 122(2):156-62], da es aufgrund des raschen Anflutens bei der intravenösen Gabe zu einem unmittelbaren Kontakt zwischen IgA und Antikörpern gegen IgA kommt, die dann als sogenannte Immunkomplexe „ausfallen“. Dieses Ereignis ist bei der SC Gabe deutlich seltener, da die geringen IgA Mengen nur langsam aus dem subkutanen Gewebe wieder freigesetzt werden. So können die meisten Patienten trotz vorhergehender Reaktion auf IV Präparate nachfolgend meist problemlos auf eine SC Therapie eingestellt werden.

Bei IV Gaben ist auch bei bislang problemloser Verträglichkeit vor jeder Gabe das Befinden zu berücksichtigen. So kann insbesondere bei einer akuten – v.a. fieberhaften – Infektion die IV Gabe zu Nebenwirkungen führen. Um diesem vorzubeugen, ist in dieser speziellen Situation auf

eine ausreichende Gabe von zusätzlicher Flüssigkeit und Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit zu achten. Auch kann erwogen werden, die IV Gabe um wenige Tage zu verschieben, bis eine eingesetzte Antibiose den ersten Effekt zeigt. Falls unter diesen Bedingungen Nebenwirkungen auftreten, bedeutet dies nicht unbedingt, dass bei nachfolgenden Infusionen, wenn der Patient wieder infektiös frei ist, erneut mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Bei Auftreten systemischer Nebenwirkungen während einer Infusion wird diese notwendigerweise vorübergehend pausiert beziehungsweise bei schweren Nebenwirkungen auch vollständig abgebrochen. Über eine zusätzliche symptomatische Therapie wird im Einzelfall abhängig von Art und Schweregrad der Beschwerden entschieden.

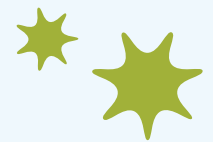
Diese enthält vorwiegend je nach Schwere der Reaktion Antihistaminika und Steroide. Bei einer Heimtherapie sollte hierzu im Zweifel der Rettungsdienst kontaktiert werden. Im weiteren Verlauf sollte zeitnah mit dem Immundefektzentrum Rücksprache gehalten werden, um einerseits gegebenenfalls eine UAW-Meldung zu veranlassen und andererseits die weitere IgG Ersatztherapie festzulegen. Hierzu können die Infusionsmodalitäten, die (Prä-) Medikation, die Route oder das Präparat der weiteren Ersatztherapie verändert werden.

So kann es notwendig sein, dass ein Versuch unternommen wird durch kleine und höher frequente Gaben eine Toleranz gegenüber dem Präparat herzustellen, oder Steroide vor der jeweiligen Gabe als Prophylaxe (s.o.) zu geben. Bei intravenösen Gaben ist der Wechsel auf eine subkutane Gabe häufig hilfreich. Bei Problemen im Rahmen der Heimtherapie muss darüber hinaus entschieden werden, ob die erneute Gabe zu Hause oder in der Arztpraxis erfolgen soll.

Für die meisten Patienten lässt sich mit den aufgezeigten verschiedenen Möglichkeiten der individuellen Therapieanpassung bei Problemen mittelfristig ein guter Weg finden, diese notwendige Therapie ohne größere Einschränkungen dauerhaft erfolgreich durchzuführen.

Tabelle 1: Verträglichkeit der IgG Therapie

Symptom	Klassifikation	Vorbeugende Maßnahmen	Maßnahmen bei Beschwerden	Kommentar
Rötung / Schwellung / Juckreiz im Bereich der Infusionsstelle	Es handelt sich um eine häufige (erwartete) milde (bis moderate) NW von SC und Hy-SC, welche umgehend auftritt und bis zu 1 Tag anhält. Die Ursache ist die physikalische Reaktion auf das Produkt.	Die Therapie wird mit geringem Volumen pro Stelle und geringer Geschwindigkeit begonnen, dies wird in den folgenden Infusionen schrittweise gesteigert.	Milde Form: diese ist erwartet, so dass meist keine Maßnahmen erforderlich sind. Für SC ist eine Besserung nach 8–10 Wo. beschrieben. Moderate Form: - Kühlung / Antihistamin-Gel - Einsatz längerer Nadeln - Anpassung von Volumen pro Stelle / Geschwindigkeit Bei ausgeprägten / anhaltenden Beschwerden: Präparatwechsel	Bei starker Rötung / Juckreiz ist auch an eine Allergie auf das Pflaster zu denken.
Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf-/Rücken-/ Gliederschmerzen	Dies sind systemische milde bis moderate NW deren Häufigkeit von der Route abhängig ist (SC<Hy-SC<IV). Die Beschwerden treten oft zeitnah aber manchmal auch bis zu 3 Tagen verzögert auf und halten in der Regel 1 (-2) Tag an. Der zugrundeliegende Mechanismus ist komplex und umfasst u. a. die Zählflüssigkeit der Präparate.	Die Infusionslösung sollte auf Raumtemperatur erwärmt sein. Ein ausreichender Flüssigkeitshaushalt des Patienten und Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit sind wichtig	Bei akuten Beschwerden während der IV Gabe: Pausieren der Infusion, um den Effekt der symptomatischen Therapie abzuwarten. Anschließend Fortsetzung der Infusion in reduzierter Geschwindigkeit. Bei akuten Beschwerden: symptomatische Therapie mit Paracetamol oder NSAR wie z. B. Ibuprofen (falls keine Kontraindikationen vorliegen) auch als Selbstmedikation durch den Patienten. Bei wiederholten Beschwerden: Einnahme der symptomatischen Therapie bereits VOR der Infusion. Bei anhaltenden Beschwerden / ausgeprägter Symptomatik: Wechsel der Route (Wechsel des Präparates).	Als Differentialdiagnose ist ein interkurrenter Infekt zu berücksichtigen. Bei schwerem Verlauf der Kopfschmerzen ist insbesondere bei hochdosierter IV Gabe ein Arzt zu kontaktieren, da sehr selten eine aseptische Meningitis auftreten kann.
Anaphylaxie (=schwere Form der Allergie mit z. B. Juckreiz / Quaddeln am gesamten Körper, Atemnot, Kreislaufschwäche, Schock)	Diese schwere umgehend einsetzende Form einer systemischen Nebenwirkung tritt sehr selten auf – und wenn dann vorrangig bei IV. Es gibt verschiedene Mechanismen (Präsenz von anti-IgA Ak, Allergien gegen sonstige Bestandteile oder immunologische Reaktionen wie die rasche Bildung sogenannter Immunkomplexe.	Die IV Gabe erfolgt unter medizinischer Überwachung um erste Anzeichen frühzeitig zu erkennen. Bei der 1. und 2. Gabe von IV empfiehlt sich evtl. bei Risikopatienten (fehlendes IgA, Vorhergehende Reaktionen, bekannte Polyallergie) eine Prämedikation mit Steroiden. Wenn IV Gabe notwendig, bevorzugt Präparate mit besonders niedrigem Gehalt an IgA, ansonsten sollten alle Patienten mit vorhergehender Reaktion auf IV Präparate auf SC Gabe umgestellt werden.	Bei ersten Anzeichen: Unterbrechung / Beendigung der Therapie und notfallmedizinische Behandlung. Testung auf anti-IgA Ak. Bei früherer Anaphylaxie: Wechsel Route zu SC (bei wiederholten Anaphylaxien im stationären Setting).	Bei SC / Hy-SC Heimtherapie ist üblicherweise keine Rezeptierung einer Notfallmedikation für die Behandlung der Anaphylaxie erforderlich. Patienten sollten jedoch darüber aufgeklärt werden, bei entsprechenden Beschwerden umgehend den Rettungsdienst zu alarmieren.
Dyspnoe aufgrund von Volumenbelastung	Diese systemische Problematik tritt bei IV häufig und umgehend auf, ist jedoch nur bei Begleiterkrankungen wie schwerer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz relevant.	Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz: möglichst keine IV Therapie, sondern SC oder Hy-SC.	Stop der Infusion, ärztliche Maßnahmen zur Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes.	



Symptom	Klassifikation	Vorbegende Maßnahmen	Maßnahmen bei Beschwerden	Kommentar
Nierenschädigung	Diese organbezogene NW ist für SC oder Hy-SC nicht bekannt, bei IV sehr selten beschrieben. Sie tritt verzögert auf, zugrunde liegen physikalische und toxische Prozesse (z. B. früher Problematik bei Sucrose als Stabilisator).	Regelmäßige Kontrollen des Kreatininwertes im Blut. Vor jeder IV Gabe ist der aktuelle Flüssigkeitshaushalt zu erfassen. Bei Zeichen eines Flüssigkeitsmangels empfiehlt sich eine reduzierte Infusionsgeschwindigkeit und ggf. eine zusätzliche Volumengabe. Bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz: Bevorzugung von SC/Hy-SC. Bei IV Gabe niedrige Infusionsgeschwindigkeit sowie Pausierung von Diuretika am Tag der Infusion. Bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz und schwerem Eiweißverlust: Hier ist wenn möglich auf eine (Hy-) SC Therapie umzustellen, da die IV Gabe zu einem erhöhten Eiweißverlust und somit Schädigung der Niere führt.	Bei Auffälligkeiten nephrologische Diagnostik (auch zum Ausschluss anderer Ursachen) und Therapie. Weitere Maßnahmen bei erneuter Gabe s. Prophylaxe.	
Thromboembolie (Thrombose, Herzinfarkt, Schlaganfall ...)	Diese seltene systemische/organbezogene Nebenwirkung kann verschiedene Ursachen haben (physikalisch, Verunreinigung z. B. durch Gerinnungsfaktoren) und scheint insbesondere bei hochdosierten IV vermehrt aufzutreten. Diese seltene organbezogene Nebenwirkung wurde v. a. bei hochdosierter IV Gabe berichtet, spielt möglicherweise aber auch bei der Substitution bei Ak-Mangel eine Rolle (Quinti 2015). Die Symptomatik tritt verzögert auf und wird unter anderem durch eine Inkompatibilität des Blutgruppensystems erklärt, da Antikörper von Spendern übertragen werden, die mit den eigenen roten Blutkörperchen reagieren.	Ein ausreichender Bewässerungsstatus und Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit sind sinnvoll. Bei bekannter Atherosklerose oder bekannter Thrombophilie: Bevorzugung von SC oder Hy-SC.	Ärztliche Akuttherapie des Ereignisses. Weitere Maßnahmen bei erneuter Gabe s. Prophylaxe. Beratung durch Gerinnungsspezialisten bezüglich Notwendigkeit einer Begleitmedikation.	Die Regularien des GMP enthalten Vorgaben um Verunreinigungen durch Gerinnungsfaktoren auszuschließen.
Hämolytische Anämie	Diese seltene organbezogene Nebenwirkung wurde v. a. bei hochdosierter IV Gabe berichtet, spielt möglicherweise aber auch bei der Substitution bei Ak-Mangel eine Rolle (Quinti 2015). Die Symptomatik tritt verzögert auf und wird unter anderem durch eine Inkompatibilität des Blutgruppensystems erklärt, da Antikörper von Spendern übertragen werden, die mit den eigenen roten Blutkörperchen reagieren.		Bei Auftreten klinischer Beschwerden ist eine weiterführende Diagnostik vorzunehmen. Falls ein Zusammenhang mit dem Präparat anzunehmen ist, empfiehlt sich ein Präparatewechsel.	Die Regularien des GMP enthalten Vorgaben um den Anteil von Antikörpern, welche gegen die Hauptblutgruppen gerichtet sind, so gering zu halten, dass keine relevante Inkompatibilität auftritt. Hierzu werden in der Produktion teils gezielte Schritte eingesetzt. Eine wichtige Differentialdiagnose ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie im Rahmen der Grunderkrankung.

Tabelle 1: Verträglichkeit der IgG Therapie

Symptom	Klassifikation	Vorbeugende Maßnahmen	Maßnahmen bei Beschwerden	Kommentar
Transfusions-assoziierte akute Lungenschädigung (=TRALI)	Diese verzögert einsetzende auf die Lunge beschränkte Nebenwirkung wurde sehr selten für IV Gaben berichtet.	Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit.	Ärztliche Akuttherapie des Ereignisses (Sauerstoff-Gabe, ggf. Steroide). Für die weitere Therapie Wechsel der Route.	
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Diese organbezogene NW tritt umgehend bis verzögert auf. Die Häufigkeit ist von der Route abhängig (SC<Hy-SC<IV).	Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit.	Bei akuten Beschwerden während der IV Gabe: Pausieren der Infusion, um den Effekt der symptomatischen Therapie abzuwarten. Anschließend Fortsetzung der Infusion in reduzierter Geschwindigkeit. Bei akuten Beschwerden: symptomatische Therapie Bei wiederholten Beschwerden/ ausgeprägter Symptomatik: Wechsel der Route (Wechsel des Präparates).	Als Differentialdiagnose ist ein interkurrenter Infekt zu berücksichtigen.
Ekzem / Nesselsucht	Diese organbezogene NW tritt bei allen Routen gelegentlich auf und ist Hinweis auf eine allergische Unverträglichkeit.	Abklärung andere Ursachen einer allergischen Reaktion, Gabe von Antihistaminika, falls keine andere Ursache gefunden wird, ggfs. Präparatewechsel	Je nach Ausprägung symptomatische Therapie (Salben, Tabletten). Bei wiederholter Problematik: Wechsel Route/Wechsel Präparat	Bei ausgeprägter Problematik s. auch Zeile zur Anaphylaxie. Hautärztliche Mitbeurteilung zum Ausschluss anderer Ursachen.
Übertragung von Infektionskrankheiten	Dies seltene NW infolge der Transfusion von Blutprodukten ist seit Anfang der 1990-er Jahre nicht mehr aufgetreten.	Sehr sorgfältige Untersuchung und Behandlung der Präparate zum Ausschluss von Erregern, Ärztliche Indikationsstellung zur IgG Therapie	Bei Verdacht: Erregersicherung über Direktnachweis (Serologien sind aufgrund des Immundefektes nicht aussagekräftig). Asservierung von Patientenserum. UAW Meldung.	GMP Regularien, Kriterien zur Spenderauswahl

Bei Interesse empfehlen wir folgende weiterführenden englischsprachigen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema:

- * „Current treatment options with Immunoglobulin G for the individualization of care in patients with PID“ S. Jolles et al, Clinical and Experimental Immunology 2015 Feb; 179(2):146-60
- * „Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: a review of evidence“ P. Cherin et al, Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):71-81
- * „On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events.“ P.J. Späth et al, Front Immunol. 2015 Feb 5;6:11



Dr. Sigune Goldacker



Prof. Dr. Klaus Warnatz