

Diplomarbeit

**Immunglobulin-Substitution bei Kindern und
Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen
Erkrankungen während zytostatischer Therapie:
eine Übersichtsarbeit**

eingereicht von

Philippa Kapfer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie

unter der Anleitung von Betreuer

Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch

Graz, 21.12.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.12.2018

Philippa Kapfer eh

Danksagungen

Mein Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch für den Vorschlag eines bis zum Schluss spannenden Themas. Danke für Ihr entgegengebrachtes Vertrauen und Ihre erstklassige Erreichbarkeit!

Galina und Helena, ich danke euch für euer blitzschnelles Korrekturlesen, eure positive Kritik und jeden eurer wertvollen Tipps!

Katharina, Verena und Galina alias „Dreamteam-Diplomarbeit“, ich danke euch für die gemeinsame Zeit, geteilte Motivation und die reichsten Pausen der Welt! In tiefer Verbundenheit werde ich mich und euch immer daran erinnern!

Und mein Herzensdank gilt meiner Familie und meinen tiefen Freundschaften, die mein Glück bedeuten und wissen, dass sie gemeint sind. Ihr gebt mir das Gefühl, ein gesehener und geliebter Mensch zu sein und die Freiheit, mein Selbst zu leben.

Und das wünsch ich jedem.

Kernaussagen

Die derzeitige Datenlage erlaubt es nicht die Frage eines möglichen Vorteils der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen zu beantworten.

Die einzigen beiden Studien, welche pädiatrische PatientInnen einschlossen, sprachen sich konkordant zur Mehrheit Erwachsenen-bezogener Studien gegen eine prophylaktische Verabreichung intravenöser Immunglobuline an PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation aus.

Guidelines raten von einer routinemäßigen Immunglobulin-Gabe bei erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation zur Infektionsprävention ab.

Die subkutane Immunglobulin-Applikation präsentierte sich als geeignete Alternative für pädiatrische wie erwachsenen PatientInnen.

Weitere Untersuchungen werden benötigt um die Rolle der Hypogammaglobulinämie an der Entstehung von Infektionen zu analysieren, das potenziell erhöhte Risiko für venookklusive Erkrankungen (Veno-occlusive Disease [VOD]) bei Immunglobulin-Substitution sowie das optimale Dosisverhältnis beim Wechsel auf die subkutane Applikation zu eruieren.

Zusammenfassung

Hintergrund: Jährlich wird österreichweit bei etwa 350 Kindern und Jugendlichen eine maligne hämato-/onkologische Erkrankung erstdiagnostiziert. Da die Suppression des Immunsystems, herbeigeführt durch die Grunderkrankung und zytostatische Therapie, zu einer deutlich erhöhten Infektionsrate und damit Gesamtmortalität führt, etablierte sich der Ansatz einer prophylaktischen Immunglobulin-Therapie für jene PatientInnen.

Widersprüchliche Ergebnisse aus Studien der letzten vier Dekaden waren Anlass, in der vorliegenden Arbeit die aktuelle Studienlage auf den möglichen Benefit einer prophylaktischen Immunglobulin-Substitution zu überprüfen.

Forschungsfragen: Wirkt sich die prophylaktische Verabreichung intravenöser Immunglobuline bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen vorteilhaft auf Gesamtüberleben und/oder Infektionsrate aus?

Ist die subkutane Applikation gegenüber der intravenösen gleichwertig oder überlegen?

Methode: Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Übersichtsarbeit durchgeführt. Die Datenbanken Medline, PubMed und Cochrane wurden auf aktuell verfügbare Literatur durchsucht und themenspezifische Studien, Metaanalysen und Reviews in deutscher und englischer Sprache ab dem Jahr 2000 für die Analyse berücksichtigt.

Ergebnisse: Elf Studien und Metaanalysen an erwachsenen und zwei an pädiatrischen PatientInnen untersuchten einen möglichen Benefit der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution an insgesamt 10534 Personen.

Acht Studien zeigten keinen Vorteil der Immunglobulin-Prophylaxe hinsichtlich Gesamtüberleben, Infektionsrate und Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Fünf Studien beobachteten eine signifikante Reduktion der Infektionsrate oder schwerer Infektionen. Drei Studien berichteten signifikant mehr VOD unter intravenöser Immunglobulin-Therapie.

Dreizehn Studien verglichen die subkutane Applikationsform mit der intravenösen hinsichtlich Serum-IgG-Wert, Infektionsrate, Nebenwirkungen, Kosten, Lebensqualität und PatientInnen-Präferenz.

Bei subkutaner Immunglobulin-Applikation zeigten sich gleichwertige oder erhöhte Serum-IgG-Werte sowie äquivalente bis reduzierte Infektionsraten und Nebenwirkungen. Die Therapie-Kosten waren bei subkutaner Anwendung signifikant niedriger, die Lebensqualität hingegen deutlich besser. PatientInnen zogen die subkutane der intravenösen Anwendung vor.

Schlussfolgerung: Die Evidenz zur prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen ist schwach. Durch den vorwiegend an erwachsenen PatientInnen gezeigten fehlenden Benefit sowie aufgrund derzeitiger Guidelines-Empfehlungen, die den routinemäßigen Einsatz bei erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen nicht vorsehen, ist von deren prophylaktischem Einsatz bei Kindern und Jugendlichen mit hämato-/onkologischen Erkrankungen eher abzuraten.

Im Vergleich subkutane versus intravenöse Immunglobulin-Substitution präsentierte sich die subkutane Applikation als geeignete Alternative für pädiatrische wie erwachsene PatientInnen.

Schlüsselwörter: prophylaktische Immunglobuline, Kinder, maligne Erkrankung

Abstract

Background: Every year around 350 children and adolescents in Austria are diagnosed with a malignant haemato-/oncological disease. Since both underlying disease and cytostatic therapy by suppression of the immune system significantly increase the risk of infection and mortality, the approach has been established to transfer passive immunity by prophylactic immunoglobulin therapy.

Conflicting results from studies of the last four decades led to a review of the current literature to evaluate the possible benefit of a prophylactic immunoglobulin substitution in these patients.

Research questions: Does the prophylactic administration of intravenous immunoglobulins improve overall survival and/or prevent infections in paediatric oncology patients?
Is subcutaneous administration equivalent or superior to intravenous administration?

Method: To answer the question the databases Medline, PubMed and Cochrane were searched for current available literature and subject-specific studies, meta-analyses and reviews in German and English from the year 2000 onwards.

Results: A total of eleven studies and meta-analyses on adult and two on paediatric patients were reviewed, evaluating a possible benefit of prophylactic immunoglobulin substitution in a total of 10534 subjects.

Eight studies showed no benefit of immunoglobulin prophylaxis regarding overall survival, infection rate and GvHD. Five studies observed a significant reduction in infection rate or severe infections, three reported significantly more VOD following intravenous immunoglobulin therapy.

Thirteen studies comparing the subcutaneous route of administration with the intravenous regarding serum IgG levels, infection rate, adverse events, costs, quality of life, and patient preference were reviewed.

Subcutaneous immunoglobulin administration resulted in equivalent or increased serum IgG levels as well as equivalent to reduced rates of infection and adverse events. Therapy costs were significantly lower using the subcutaneous route, whereas quality of life was

better in patients receiving subcutaneous immunoglobulins. Patients preferred subcutaneous administration.

Conclusion: Evidence on prophylactic immunoglobulin substitution in children and adolescents with malignant haemato-/oncological diseases is weak.

Due to the lack of benefit shown predominantly in adult patients, as well as guidelines recommendations that do not recommend immunoglobulins for routine use in adult and paediatric patients, their prophylactic use in children and adolescents with haemato-/oncological diseases is generally discouraged.

Compared with intravenous immunoglobulin substitution, subcutaneous administration was a suitable and safe alternative for paediatric and adult patients.

Keywords: prophylactic immunoglobulins, children, malignancy

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	X
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 IMMUNDEFIZIENZ HÄMATO-/ONKOLOGISCHER PATIENTINNEN	1
1.1.1 <i>Auslösende Faktoren</i>	1
1.1.1.1 Grunderkrankung	1
1.1.1.2 Immunsuppression durch Medikamente	2
1.1.1.2.1 Zytostatische Präparate	3
1.1.1.2.1.1 Antimetabolite	3
1.1.1.2.1.2 Alkylantien	3
1.1.1.2.1.3 Topoisomerase-Inhibitoren	4
1.1.1.2.1.4 Platinderivate	4
1.1.1.2.2 Monoklonale Antikörper	5
1.1.1.2.3 Kortikosteroide	5
1.1.1.2.4 Prophylaxe der Graft-versus-Host-Disease	6
1.1.2 <i>Betroffene Organe</i>	7
1.1.3 <i>Therapieansätze</i>	8
1.2 AUFBAU UND FUNKTION DER IMMUNGLOBULINE	10
1.2.1 <i>Aufbau</i>	10
1.2.2 <i>Funktion</i>	11
2 MATERIAL UND METHODEN	17
3 IMMUNGLOBULIN-SUBSTITUTION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MALIGNEN HÄMATO-/ONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN	18
3.1 EINLEITUNG	18
3.2 AKTUELLE STUDIENLAGE	19
3.3 LIMITATIONEN UND ZUSAMMENFASSUNG	30
4 SUBKUTANE VERSUS INTRAVENÖSE APPLIKATION VON IMMUNGLOBULINEN	32
4.1 EINLEITUNG	32
4.2 SERUM-IGG-WERT UND INFektionsRATE	33
4.3 NEBENWIRKUNGEN UND KOSTEN	35
4.4 LEBENSQUALITÄT, BEHANDLUNGSZUFRIEDENHEIT UND PRÄFERENZ	37
4.5 LIMITATIONEN UND ZUSAMMENFASSUNG	39
5 DISKUSSION	41
5.1 IMMUNGLOBULIN-SUBSTITUTION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT MALIGNEN HÄMATO-/ONKOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN	41
5.1.1 <i>Studien mit Bezug auf pädiatrische PatientInnen</i>	41
5.1.2 <i>Studien mit Bezug auf erwachsene PatientInnen</i>	42

5.1.3 Hypogammaglobulinämie	43
5.1.4 Veno-occlusive Disease	44
5.1.5 Guidelines-Empfehlungen für erwachsene PatientInnen	46
5.2 SUBKUTANE VERSUS INTRAVENÖSE APPLIKATION VON IMMUNGLOBULINEN	46
5.2.1 Serum-IgG-Wert	46
5.2.2 Nebenwirkungen und Kosten	47
5.2.3 Limitationen	48
6 SCHLUSSFOLGERUNG	50
7 LITERATURVERZEICHNIS	52

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: a Aufbau eines Antikörpers
b Verschiedene Antikörperklassen

Seite 10

Tabelle 1: Immunglobulin-Anwendung bei erwachsenen PatientInnen

Seite 22-26

Tabelle 2: Immunglobulin-Anwendung bei pädiatrischen PatientInnen

Seite 29

Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalovirus
IgG	Immunglobulin G
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
VOD	Veno-occlusive Disease

1 Einleitung

1.1 Immundefizienz hämato-/onkologischer PatientInnen

Die Immunabwehr jedes Individuums stellt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Ununterbrochen interagieren physikalische und chemische Barrieren, angeborenes und erworbenes Immunsystem in einem komplexen Prozess. Epidermis und Schleimhäute, mukosale Lysozyme und Magensäure stellen erste Abwehrmechanismen dar. Dringt ein Erreger in den Organismus ein, wird das angeborene Immunsystem, bestehend aus Monozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, natürlichen Killer-Zellen und Komplementsystem sowie das erworbene, bestehend aus T- und B-Lymphozyten, aktiv.

Eine Störung einer oder mehrerer Komponenten führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit für spezifische Erreger, vollkommen schutzlos ist ein Individuum jedoch nie.¹

Immundefekte können im Rahmen genetischer Erkrankungen primär oder wesentlich häufiger sekundär auftreten. Maligne Erkrankungen, die die Immunfunktion beeinträchtigen und Sekundärschäden durch aggressive Therapien sind häufige Ursachen der Immundefizienz hämato-/onkologischer PatientInnen.²

1.1.1 Auslösende Faktoren

1.1.1.1 Grunderkrankung

Die Grunderkrankung ist eine wesentliche Ursache für die Immundefizienz hämato-/onkologischer PatientInnen.

Infiltrieren maligne Zellen im Rahmen hämatopoetischer Systemerkrankungen Knochenmark und/oder Lymphknoten wie bei Leukämie und Lymphomen, werden physiologische hämatopoetische Zellen verdrängt und durch entartete Zellen (Blasten) ersetzt.¹ Laborchemisch finden sich Leukopenie und Hypogammaglobulinämie oder die komplexe Kombination aus physiologischen bis erhöhten Serum-Immunglobulin-Werten mit zugleich defizienter Antikörperantwort auf Grund der mono- oder oligoklonalen Gammopathie. Eine erhöhte Prädisposition für Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts durch eingekapselte Bakterien ist die Folge.¹

Auch solide Tumoren können primär oder sekundär zu Immundefizienz führen. Fieber und/oder rezidivierende Pneumonien können unter anderem bei Neuroblastomen, Hepatoblastomen und Ewing-Sarkomen auftreten und sind zumeist Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung oder Metastasierung. So führt beispielsweise die Knochenmarksinfiltration von Neuroblastomen zu Thrombozytopenie und Leukopenie mit konsekutiver Blutungs- und Infektionsneigung.³

Zusätzlich zur Grunderkrankung wird die Leukopenie, die in Neutropenie und Lymphopenie unterteilt ist, durch die zytostatische Wirkung von Chemotherapeutika bedingt. Ein wesentlicher Unterschied ist hier im Erregerspektrum zu finden. Die Neutropenie, definiert ist als ein Wert unter 2000 neutrophilen Granulozyten/ μl , manifestiert sich typischer Weise in Form bakterieller Entzündungen wie fieberhafter Stomatitis, Pneumonie und Enteritis. Infektionsquelle sind zumeist endogene, durch mukosale Verletzungen verschleppte Mikrobiota. Je ausgeprägter die Neutropenie, desto höher ist auch das Risiko für Schimmelpilz- oder Candida-Infektionen.

Im Rahmen der Lymphopenie (Lymphozytenzahl unter 1000/ μl) treten hingegen vermehrt virale Infektionen durch Herpes Virus, Zytomegalievirus (Cytomegalovirus [CMV]) und Pneumocystis jirovecii auf.^{1,4}

1.1.1.2 Immunsuppression durch Medikamente

Medikamente, deren zytostatische Wirkung in der Behandlung von Malignomen erwünscht ist, sind gleichsam für viele unerwünschte Nebenwirkungen verantwortlich. Wenngleich eine zytostatische, antineoplastische Therapie so spezifisch wie möglich auf mitotisch aktive Tumorzellen gerichtet ist, sind Sekundärschäden an sich schnell teilenden physiologischen Zellen, wie Zellen des Knochenmarks und der gastrointestinalen Mukosa, nicht zu verhindern. Myelosuppression und Mukositis sind daher unerwünschte Nebenwirkungen nahezu aller Chemotherapeutika. Typischerweise manifestiert sich die Mukositis nach einer Chemotherapie im Nadir der neutrophilen Granulozyten, wobei ein Wert von 500 bis 1000 Zellen/ μl als kritisch einzustufen ist.¹

1.1.1.2.1 Zytostatische Präparate

1.1.1.2.1.1 Antimetabolite

Synthetisch hergestellte Purin- oder Pyrimidin-Analoga wie Fludarabin und Fluorouracil führen zu schwerer Immunsuppression. Eine Abnahme neutrophiler Granulozyten, Monozyten und B-Lymphozyten sowie Jahre nach Chemotherapie persistierende T-Zell-Lymphopenie können auftreten. Häufig kommt es zu Myelosuppression und Mukositis, auch Hypogammaglobulinämien wurden beobachtet. Einhergehend sind PatientInnen prädisponiert für eine Reihe bakterieller Erreger: Staphylokokken, Streptokokken, Listerien, Legionellen und Mykobakterien. Virale Superinfektionen durch Herpes Virus, CMV und Epstein Barr Virus wurden beobachtet, ebenso sind Infektionen durch *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* und *Aspergillus* keine Seltenheit.

Methotrexat hemmt als Folsäure-Antagonist die Bildung von Purin und Thymin und damit die DNA-Synthese, -Reparatur und Zell-Replikation.¹ Neben den häufig auftretenden Nebenwirkungen Mukositis, Hepato- und Nephropathie³ führen in der Therapie von Malignomen eingesetzte Dosen über 20 mg/kg zu Myelosuppression, Neutropenie sowie geschwächter zellulärer und humoraler Immunantwort. PatientInnen unter Methotrexat-Therapie sind daher prädestiniert für virale Superinfektionen durch CMV und Varicella Zoster Virus sowie Pilzinfektionen durch *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii* oder *Histoplasma capsulatum*. Zudem erhöht eine Methotrexat Langzeit-Therapie das Risiko für Epstein Barr Virus-assoziierte Lymphome.¹

1.1.1.2.1.2 Alkylantien

Alkylantien hemmen durch Anhängen von Alkylgruppen die Protein- und damit RNA- sowie DNA-Synthese und können darüber hinaus eine Abnahme von neutrophilen Granulozyten, T- und B-Lymphozyten bedingen. Ein erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien, Sepsis und Infektionen des Harntrakts sowie opportunistische Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis*, *Varicella Zoster Virus* und *Pneumocystis jirovecii* sind die Folge.¹

Zudem verursachen Präparate wie Cyclophosphamid und Melphalan, die in der Therapie von Lymphomen und zur Konditionierung vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation Einsatz finden, Mukositis sowie eine schwere und dadurch dosislimitierende

Myelosuppression. Nach einer Latenzzeit von 4-7 Jahren ist als Spätfolge einer Alkylantien-Therapie das Auftreten einer sekundären akuten myeloischen Leukämie möglich.³

1.1.1.2.1.3 Topoisomerase-Inhibitoren

Epipodophyllotoxine wie Etoposid und Teniposid, die sowohl in der Therapie von Leukämien und Lymphomen als auch bei soliden Tumoren und zur Konditionierung vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation Einsatz finden, hemmen die Topoisomerase II und damit Replikation, Transkription und Reparatur der DNA. Die Camptothecine Topotecan und Irinotecan induzieren durch Bildung eines Komplexes von DNA und Topoisomerase I Doppelstrangbrüche und finden Einsatz in der pädiatrischen Sarkom- und Neuroblastom-Therapie.

Als dosislimitierende Nebenwirkung findet sich bei beiden Substanzgruppen die Myelosuppression. Neben weiteren unerwünschten Wirkungen wie Haarausfall, Diarrhoe, Nausea und Emesis wird die Mukositis häufig beobachtet. Eine längere Therapie mit Etoposid kann zudem nach kurzer Latenzzeit Auslöser einer sekundären akuten myeloischen Leukämie sein.³

Ähnliche Nebenwirkungen finden sich bei der Therapie mit Anthracyclinen wie Doxorubicin, Daunorubicin und Idarubicin, die durch Interkalation der DNA und Hemmung der Topoisomerase II die RNA- und DNA-Synthese verhindern und zur Behandlung von akuten Leukämien und Sarkomen eingesetzt werden.¹ Dosislimitierende Nebenwirkung stellt die Kardiotoxizität dar, zudem werden häufig Neutropenien beobachtet.³

1.1.1.2.1.4 Platinderivate

Platinderivate wie Carboplatin und Cisplatin führen durch Ausbildung irreversibler Metallkomplexe mit der DNA zur Hemmung der DNA-Synthese und finden Einsatz in der Therapie von Hirntumoren, Keimzelltumoren, Neuroblastomen und Osteosarkomen. Neben der hämatologischen Toxizität mit Thrombozyten- und Granulozyten-Nadiren bei Carboplatin beziehungsweise Nephrotoxizität und irreversiblen Hörverlusten bei Cisplatin als dosislimitierende Nebenwirkungen, werden häufig Myelosuppression und Mukositis beobachtet, die zu einer erhöhten Anfälligkeit für allem bakterielle und Candida-Infektionen führen.^{1,3}

1.1.1.2.2 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie einiger maligner Erkrankungen und haben deren Prognose deutlich verbessert. Als opsonierende Antikörper aktivieren sie die Effektorsysteme des Immunsystems oder lösen durch direkte Bindung an das Antigen dessen Apoptose aus.²

Rituximab, das in der Therapie von B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen Anwendung findet, richtet sich gegen B-Lymphozyten und führt durch eine hohe Bindungs-Spezifität erst sekundär zu einer Immundysfunktion. Die Bindung an das CD20-Oberflächen-Antigen der B-Lymphozyten führt zu Zytotoxizität und einer daraus resultierenden Verringerung der B-Lymphozyten. Neben bakteriellen Infektionen als Ursache für Bronchitis, Sinusitis und Pneumonie weisen PatientInnen ein erhöhtes Risiko für potenziell schwere bis fatale Infektionen durch Adenovirus, Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, CMV, Parvovirus B19 und Enterovirus bis zu einem Jahr nach Antikörper-Therapie auf. Ebenso ist die Inzidenz potenziell fataler progressiver multifokaler Leukenzephalopathien erhöht.¹

Weitere Präparate wie das gegen CD30 gerichtete Brentuximab Vedotin (Adcetris), das CD33-spezifische Gemtuzumab ozogamicin (Myelotarg) und das CD19/CD3-spezifische Blinatumomab finden in der Behandlung von anaplastisch-großzelligen Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen, akuter myeloischer Leukämie sowie B-Zell Leukämie und B-Zell Lymphomen Anwendung. Häufig beobachtete Nebenwirkungen stellen Neutropenie mit oder ohne Fieber, Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie sowie erhöhte Infektionsraten dar.^{3,5}

1.1.1.2.3 Kortikosteroide

Ihrer immunsuppressiven Wirkung wegen sind Kortikosteroide ein unverzichtbarer Bestandteil der Chemotherapieprotokolle zur Behandlung von Lymphomen und lymphoblastischen Leukämien. Den hemmenden Effekt auf die Rekrutierung neutrophiler Granulozyten und Makrophagen an den Infektionsort, auf Phagozytose sowie Produktion von Zytokinen macht man sich bei einer Vielzahl an Erkrankungen zu Nutze.

Als unerwünschte Wirkung senken Kortikosteroide die Anzahl dendritischer Zellen und T-Lymphozyten und supprimieren ab Dosen über 2 mg/kg die Immunglobulin-Produktion der B-Lymphozyten. Eine erhöhte Inzidenz bakterieller Infektionen durch Listerien, viraler

durch Herpes-Viren und CMV sowie Pilzinfektionen durch *Pneumocystis jirovecii* und *Candida* ist die Folge. Zudem birgt die Kortikosteroid-Therapie die Gefahr der Reaktivierung von Tuberkulose, auch Pneumonien kommen als opportunistische Infektionen häufig vor.¹

1.1.1.2.4 Prophylaxe der Graft-versus-Host-Disease

Stammzelltransplantationen im Rahmen maligner hämato-/onkologischer Erkrankungen erfordern unter anderem den Einsatz verschiedener Immunsuppressiva zu Prävention und Therapie der so genannten GvHD.¹ Als Ursache hierfür werden T-Zell-vermittelte Prozesse angenommen, die einen Angriff transplantierte Immunzellen auf Gewebe des Empfängers/der Empfängerin auslösen.² Vor allem bei Transplantaten gematchter unverwandter oder haploidentisch verwandter SpenderInnen ist das Risiko einer akuten GvHD groß.

Weit verbreitet ist eine Kombinations-Therapie aus Methotrexat und Cyclosporin im Rahmen myeloablativer Konditionierung. Cyclosporin zählt wie Tacrolimus zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Durch Bindung an intrazellulär gelegene Proteine, die sogenannten Immunophilinen, hemmen sie die Freisetzung von Interleukin-2 sowie die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten. Direkt proportional zur Intensität der immunsuppressiven Therapie steigt dadurch das Risiko für Infektionen mit Epstein-Barr-, Hepatitis C- sowie Polyoma-Viren und CMV. Zudem erhöht sich die Inzidenz von *Candida*- und *Aspergillus*-Infektionen. Letztere vor allem in Kombination mit hochdosierten Kortikosteroiden, während *Candida*-Infektionen mit Neutropenie und einer gestörten mukokutanen Barriere assoziiert sind.¹ Außerdem wirken Calcineurin-Inhibitoren wie eine Vielzahl weiterer Chemotherapeutika nephrotoxisch.²

Als Standard-Regimen der intensitätsreduzierten Konditionierung vor Stammzelltransplantationen findet eine Kombination aus Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil Anwendung. Mycophenolat Mofetil gehört wie Azathioprin zur Gruppe der Antimetabolite. Durch Störung der Adenin- und Guanin- und damit DNA-, RNA- sowie Protein-Neusynthese werden Proliferation von T- und B-Lymphozyten gehemmt sowie Antikörper und Interleukin-2 vermindert produziert. Eine Prädisposition für Infektionen durch Herpes Simplex, Herpes Zoster, Varicella Zoster sowie CMV und Hepatitis B und C-Viren ist die Folge. Auch *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* und *Aspergillus* kommen als

Erreger vor. Während Mycophenolat Mofetil häufig Leukopenie verursacht, ist Azathioprin typischerweise mit Myelosuppression assoziiert.

Als alternativ präventive Präparate im Falle von Kontraindikationen oder Toxizität stehen Tacrolimus und Sirolimus zur Verfügung, Mittel erster Wahl bei akuter GvHD sind Kortikosteroide.

Die erhöhte Infektanfälligkeit durch den prophylaktischen oder therapeutischen Einsatz immunsuppressiver Präparate wird durch die GvHD selbst noch verstärkt. Bei chronischem Verlauf werden die mukokutane Barriere sowie zelluläres und humorales Immunsystem langfristig geschädigt und eine Vielzahl opportunistischer Infektionen sind möglich. Zusätzlich zur Anfälligkeit für die bereits erwähnten Erreger, prädisponiert die sekundäre Hypogammaglobulinämie zu Infektionen durch *Haemophilus Influenzae* sowie *Streptokokkus pneumoniae*.¹

1.1.2 Betroffene Organe

Neben der Myelosuppression, Mukositis, Pneumonie und einer Vielzahl an Infektionen, zeigen sich die Auswirkungen einer Immunsuppression auch an anderen Organen.

Infektiöse Ösophaguserkrankungen sind zumeist Folge zytostatischer Chemotherapie, therapeutischer Immunsuppression oder hämatologischer Erkrankungen und finden sich bei immunkompetenten PatientInnen selten.

Praktisch ausschließlich bei immuninkompetenten PatientInnen kommt die CMV-Infektion des Ösophagus vor, die sich in typischerweise scharf begrenzten, länglichen Ulzerationen der Ösophagus-Schleimhaut manifestiert, jedoch auch diffus erosiv imponieren kann. Auch eine Ösophagitis durch das Herpes Simplex Virus, die mit Schleimhautbläschen bis Ulzeration des Ösophagus einhergeht sowie die Candida-assoziierte Soorösophagitis sind zumeist Ausdruck einer Immunsuppression.

Als Folge therapeutischer Bestrahlungen von Malignomen in Kopf-, Hals- und Thoraxbereich ist auch eine Strahlenösophagitis möglich. Durch eine Überschreitung der Strahlendosis über die Toleranzdosis der Ösophagus-Schleimhaut manifestiert sich die Mukositis typischerweise 10-14 Tage nach Strahlentherapie mit Dysphagie und hält mehrere Tage bis Wochen an. Als seltene Spätfolge besonders hoher Strahlendosen kann

sich die Ösophagitis chronifizieren und chronische Ulzerationen, Stenosen und Fistelbildung als Komplikationen nach sich ziehen.²

Nach langzeitiger immunsuppressiver Therapie mittels Methotrexat, Steroiden, Cyclosporin oder Azathioprin weisen PatientInnen zudem ein erhöhtes Risiko Epstein-Barr Virus-positiver lymphoproliferativer Erkrankungen auf. Tumorraten von bis zu 40% sind bei Langzeitüberleben möglich.⁶

Spätfolgen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation im Rahmen maligner Grunderkrankungen stellen zudem ein lebenslang erhöhtes Morbiditätsrisiko dar, die Entstehung von Sekundärmalignomen oder hämatologischen Zweiterkrankungen. Auch treten zumeist Unfruchtbarkeit beziehungsweise Zeugungsunfähigkeit auf sowie Hormontherapie-bedürftige Funktionsstörungen von Schilddrüse und Nebennierenrinde.⁷

1.1.3 Therapieansätze

Prophylaktische und supportive Therapie unerwünschter Nebenwirkungen im Rahmen der Immunsuppression haben bei PatientInnen mit hämato-/onkologischen Erkrankungen einen großen Stellenwert. Die intensive, polypragmatische Supportivtherapie hat wesentlich zur Verbesserung der Überlebensraten von Kindern und Jugendlichen mit hämato-/onkologischen Erkrankungen geführt. Engmaschige Kontrolluntersuchungen zur Früherkennung von Krankheitsprogression, Rezidiven sowie Spätfolgen der durchgeführten Therapie sind unabdingbar. Verschiedene konservative wie medikamentöse Therapieansätze kommen zum Einsatz.

Zur Prophylaxe der unter immunsuppressiver Therapie häufig auftretenden oralen Mukositis, ist vor allem auf eine gute Mundhygiene zu achten, auch Spülungen mit Salbei- oder Kamillentee können unterstützend wirken. PatientInnen nach Hochdosis-Chemotherapie können zudem Keratinozyten-Wachstumsfaktoren verabreicht werden.

Um der gastrointestinalen Mukositis-assoziierten Diarrhö entgegenzuwirken, empfiehlt sich der Verzicht auf stark gewürzte, Fett- sowie Ballaststoff-reiche Speisen, Alkohol und Koffein.

Zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Neutropenie kann als Infektionsprophylaxe die Gabe von Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) erwogen werden.

Eine Behandlung der Lymphopenie an sich ist nicht möglich, Therapie der Wahl bei Neutropenie ist die prophylaktische Antibiose.

Um dem erhöhten Infektionsrisiko durch die maligne Grunderkrankung selbst, deren zytostatische Therapie und als Folge der Behandlung auftretenden Hypogammaglobulinämie entgegenzuwirken, etablierte sich der Ansatz einer Infektionsprophylaxe mittels Immunglobulin-Präparaten, die durch ihre Zusammensetzung aus allen Immunglobulin-Subklassen eine Vielzahl antigener Eigenschaften besitzen.⁸

1.2 Aufbau und Funktion der Immunglobuline

1.2.1 Aufbau

Jedes Immunglobulin besteht aus zwei schweren H- (heavy) und zwei leichten L-Ketten (light), die Y-förmig angeordnet sind. Nach den schweren Ketten α , δ , ϵ , γ und μ werden die unterschiedlichen Immunglobulin-Klassen A, D, E, G und M bezeichnet. Leichte wie schwere Ketten bestehen aus einem konstanten und einem variablen Abschnitt. Der konstante Abschnitt der schweren Ketten gliedert sich in C_{H1} , C_{H2} und C_{H3} (constant heavy), wobei C_{H2} und C_{H3} zusammen den Fc-Teil (crystallizable fragment) bilden, der die Effektorfunktion übernimmt. Der konstante Abschnitt der leichten Kette wird als C_L (constant light) bezeichnet. Die variablen Bereiche V_H und V_L (variable heavy/light) fungieren als Antigenbindungsstellen und bilden zusammen mit den Abschnitten C_{H1} beziehungsweise C_L das antigenbindende Fragment Fab.⁹

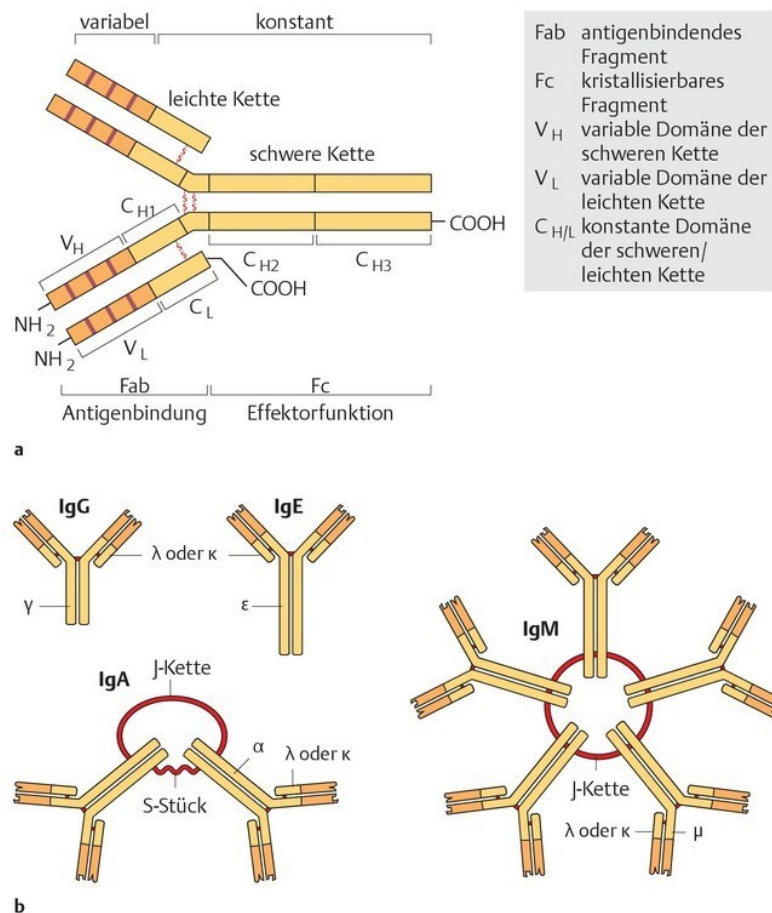


Abbildung 1: a Aufbau eines Antikörpers
b Verschiedene Antikörperklassen⁹

Hier kommt es nach Kontakt mit dem passenden Antigen zu einer somatischen Hypermutation, wodurch sich die Antikörperspezifität erhöht.¹⁰ Durch Disulfidbrücken sind die verschiedenen Ketten miteinander verbunden.

Die Immunglobuline G und E binden durch ihre monomere Struktur potenziell zwei Antigene, Immunglobulin A auf Grund seiner dimeren Struktur vier und Immunglobulin M entsprechend seiner pentameren Struktur potenziell zehn.⁹

1.2.2 Funktion

Im Gegensatz zum unspezifischen Immunsystem, das innerhalb kurzer Zeit aktiv ist und den Schutz in der Frühphase einer Infektion übernimmt, benötigt das wesentlich spezifischere, erworbene Immunsystem länger zur Aktivierung und schaltet sich erst ein, wenn eine Infektion mehrere Tage andauert. T- und B-Lymphozyten entstehen zunächst immuninkompetent aus pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks. Sie reifen in den primären lymphatischen Organen Thymus, für die T-Lymphozyten und Knochenmark, für die B-Lymphozyten¹⁰ und bilden zufallsgeneriert Rezeptoren für eine Vielzahl an Antigenen aus¹¹. Erkennen sie körpereigene Antigene, werden sie durch negative Selektion eliminiert, wodurch sich die physiologische Selbsttoleranz aufbaut.⁹ In den sekundären lymphatischen Organen Lymphknoten, Milz, Tonsillen und Peyer Plaques treffen sie als immunkompetente Lymphozyten auf körperfremde Antigene, wodurch eine Immunantwort ausgelöst wird. Rekombinationsereignisse finden zudem auch unabhängig von der Anwesenheit eines Antigens während der Reifung der B-Lymphozyten statt, wodurch eine große Anzahl an B-Lymphozyten entsteht.

Den zellulären Teil des erworbenen Immunsystems bilden neben den B- die T-Lymphozyten, welche 70% der im Blut zirkulierenden Lymphozyten ausmachen. Als körperfremd erkannte Moleküle werden von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, proteolytisch in Fragmente gespalten und mit Major Histo Compatibility-Proteinen (MHC-Proteinen) auf deren Zelloberfläche präsentiert. T-Lymphozyten binden präsentierte Antigen-Fragmente an ihre T-Zell-Rezeptoren, differenzieren sich in zytotoxische T-Lymphozyten und töten das Antigen ab.¹⁰

Parallel dazu wird der humorale Teil des erworbenen Immunsystems aktiv, für den die B-Lymphozyten verantwortlich sind.¹² Durch die Bindung des Antigen-Fragments an den B-Zell-Rezeptor der B-Lymphozyten wird das Antigen markiert und B-Lymphozyten zur Proliferation angeregt. Diese differenzieren sich im Rahmen der sogenannten klonalen Selektion einerseits in den sekundär lymphatischen Organen zu ortsständigen Plasmazellen und wandeln sich andererseits in Gedächtniszellen um.¹⁰ Hierbei können B-Lymphozyten auf zwei Wege angeregt werden. Bei der T-Zell-unabhängigen B-Zell-Aktivierung führt die Bindung des Antigens direkt zu Proliferation und Differenzierung des B-Lymphozyten zur Plasmazelle, mit konsekutiver Bildung spezifischer Immunglobuline.

Bei der deutlich effizienteren T-Zell-abhängigen B-Zell-Aktivierung wird das Antigen zunächst durch Phagozytose internalisiert, lysosomal fragmentiert und anschließend mittels MHC-II-Proteinen auf der B-Zelloberfläche präsentiert. Unter Bindung passender T-Helferzellen und Freisetzung des von ihnen produzierten Interleukin-4 werden Proliferation und Differenzierung der B-Lymphozyten zu Plasma- sowie Gedächtniszellen induziert.^{9,10}

Plasmazellen produzieren spezifisch gegen das Antigen gerichtete Immunglobuline, die über Sekretion in die Blutbahn abgegeben werden, das Antigen als Opsonine markieren, neutralisieren¹⁰ und die Zytotoxizität kooperierender Effektorzellen, wie natürlicher Killerzellen und Makrophagen, erhöhen.¹³ Ist der entstandene Antigen-Antikörper-Komplex löslich, wird dieser von Granulozyten phagozytiert und abgebaut.¹⁰

Handelt es sich um Bakterienzellen, wird durch Anheftung des Antikörpers an die Bakteriengeißel deren Mobilität gehemmt¹¹, Exotoxine neutralisiert und das Komplementsystem und damit Proteasen aktiviert. Mittels direkter Zellyse durch größtenteils Immunglobulin M¹³, Bereitstellung chemotaktisch wirksamer Peptide, die die Einwanderung der Granulozyten aus der Blutbahn ins Gewebe erleichtern sowie Bereitstellung löslicher Komplementfragmente, die eine lokale Entzündungsreaktion auslösen und Granulozyten wie Monozyten rekrutieren, wird das Bakterium abgetötet.¹⁰

Antikörper können zudem Adhäsine blockieren und durch ihre Anheftung an Viren das Eindringen in die Körperzellen und damit die virale Vermehrung verhindern. Polymorphe Immunglobuline, die Antigen-Epitope mehrerer Erreger binden können, machen diese durch Agglutination unschädlich.¹¹

Immunglobuline wandern in der Serumelektrophorese mit der Fraktion der γ -Globuline und sind tetramere Proteine mit antigendbindenden Domänen. Im Bereich der Antigenbindungsstellen liegen hypervariable Bezirke, die sich spezifisch an das Antigen anpassen können. Die im menschlichen Plasma vorkommenden Immunglobuline werden in fünf Isotypen unterteilt.¹⁰

IgG: Die Immunglobuline der Klasse G machen mit 70-75% den Hauptteil der Gammaglobuline aus und kommen im Serum in höchster Konzentration vor.¹⁰ Durch spezielle Transportmechanismen befinden sie sich auch im Interstitium und kehren über den Lymphstrom in die Blutbahn zurück.¹¹ Als einzige plazentagängige Immunglobuline übertragen sie in der Schwangerschaft einen Immunschutz an den Feten und halten diesen nach der Geburt über die Kolostralmilch aufrecht. Immunglobuline des Isotyps G binden an die Fc-Rezeptoren von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten¹⁴ und binden Mikroorganismen sowie von Bakterien gebildete Toxine. Durch ihre Funktion als Oponine ermöglichen sie durch ihre Markierung deren Phagozytose oder Elimination durch das Komplementsystem.¹⁰

IgM: Immunglobuline der Klasse M machen 7-10% der Immunglobuline aus.¹¹ Sie werden im Verlauf einer Immunantwort als erstes produziert und sind besonders wirksame Aktivatoren des Komplementsystems. Als pentamere Aggregate, verknüpft durch ein „J-Protein“, kommen sie sowohl in membrangebundener, dem B-Zell-Rezeptor entsprechend, als auch in löslicher, sezernierter Form vor.¹⁰ Sie binden an Fc-Rezeptoren von Lymphozyten¹⁴ und können durch Agglutination ein Antigen neutralisieren oder blockieren¹², jedoch keine Gefäßwände überwinden.¹¹

IgA: Immunglobuline der Klasse A machen etwa 10% der Immunglobuline aus und kommen vor allem in Speichel, Tränen- und Nasalflüssigkeit, Schweiß sowie Sekreten der Lunge und des Gastrointestinaltrakts vor. Ihre dimere Struktur ist um ein Glykoprotein erweitert, der sogenannten „sekretorischen Komponente“¹⁰, durch die sie von Epithelien sezerniert werden können. Ihre Aufgabe ist der Schutz von Schleimhautoberflächen und des Gastrointestinaltrakts vor bakteriellen Infektionen¹¹ durch Bindung und Ausschleusung des Antigens.¹² Als schleimhautassoziiertes Lymphgewebe sind sie wichtig für den Aufbau und

Erhalt der physiologischen Bakterienflora und können systemische Immunreaktionen gegen beispielsweise Nahrungsmittel unterdrücken.¹¹

IgE: Immunglobuline der Klasse E spielen eine besondere Rolle bei der Entstehung anaphylaktischer Reaktionen und machen etwa 0,1% der Immunglobuline aus. Nach Antigen-Kontakt binden sie an spezifische Rezeptoren von basophilen Lymphozyten und Mastzellen und bewirken die Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanzen wie Histamin.¹⁰ Typische Symptome allergischer Reaktionen wie vermehrte Durchblutung und erhöhte Gefäßpermeabilität sind die Folge. Durch die Bindung von Immunglobulin E kann innerhalb weniger Minuten eine explosionsartige Austreibung im Sinne einer Typ-1-Reaktion nach Coombs und Gell, wie bei Niesreiz oder Diarrhö, erfolgen.¹² Zudem markieren sie Antigene für eosinophile Granulozyten und tragen damit wesentlich zur Parasitenabwehr bei.¹¹

IgD: Immunglobuline der Klasse D machen etwa 2% aller Immunglobuline aus. Sie kommen im Plasma in variabler Konzentration vor sowie in der Plasmamembran von B-Lymphozyten, verankert als B-Zell-Rezeptoren. Darüber hinaus ist die biologische Funktion der Immunglobuline Gruppe D weitgehend unbekannt.¹¹

Durch den permanenten Lernprozess, dem die zellulären Bestandteile des Immunsystems bei der Ausschleusung von Antigenen unterliegen, ist das adaptive Immunsystem außergewöhnlich leistungsfähig und kann sich auch an neue Stoffe, wie Umweltgifte und Arzneimittel anpassen.¹⁰

Parallel zur Differenzierung zu Plasmazellen, bildet ein Teil der aktivierten B-Lymphozyten durch ihre Umwandlung zu Gedächtniszellen die Grundlage des immunologischen Gedächtnisses.

Kommt es zu einem Kontakt mit einem Antigen, setzt zunächst die Primärantwort ein. Da bei einem Erstkontakt nur wenige naive T- und B-Lymphozyten über zufällig passende Rezeptorstrukturen verfügen und zudem die Antigen-präsentierenden Zellen einer enorm großen Anzahl von Lymphozyten die Antigen-Fragmente vorab präsentieren müssen, bekämpft anfänglich das angeborene Immunsystem die Infektion. Dabei kommt es zur Ausbildung typischer Krankheitssymptome. Ist das erworbene Immunsystem aktiv, beginnt der eigentliche Kampf gegen den Erreger. Nach etwa drei Tagen kommt es zu Produktion und Anstieg der Immunglobuline M, deren höchste Plasmakonzentration nach einigen

Tagen erreicht ist. Verzögert tritt der Immunglobulin G-Anstieg ein (Immunglobulin-Klassenwechsel) und der Serum-IgM-Spiegel fällt ab. Erreger werden eliminiert, die Symptome ebbens ab und Gedächtniszellen werden durch klonale Expansion antigenspezifischer Lymphozyten gebildet.

T- und B-Gedächtniszellen, die über Jahre in den sekundären lymphatischen Organen rezirkulieren und über das Blut in alle Organe gelangen können, bilden das sogenannte immunologische Gedächtnis.

Kommt es zu einem späteren Zeitpunkt zu einem erneuten Kontakt mit demselben Erreger, setzt die Sekundärantwort ein, im Zuge derer die Immunantwort sehr viel schneller und intensiver abläuft. Gedächtniszellen vermehren sich und bilden Klone von Plasmazellen, die eine große Anzahl hoch affiner Immunglobuline produzieren. Der Immunglobulin-Klassenwechsel erfolgt schneller¹¹, Antigene können ohne Ausbildung von Krankheitssymptomen beseitigt werden (Immunität)⁹ und sowohl der Grad der Immunisierung, als auch deren Dauerhaftigkeit verstärken sich.¹¹

Neben einer Vielzahl in ihrer Ursache noch weitgehend ungeklärter, angeborener Erkrankungen kann es bei einer Reihe erworbener Erkrankungen zu Dysproteinämien kommen.

Eine polyklonale Vermehrung der Gammaglobuline findet sich bei chronischen Entzündungen, wie der chronischen Lebererkrankung. Entzündliche Prozesse in der Leber selbst oder die systemische Endotoxinbelastung, hervorgerufen durch portosystemische Umgehungskreisläufe und die insuffiziente Phagozytose eingeschwemmter Endotoxine durch hepatische Makrophagen, resultieren in einem Anstieg der Immunglobuline.

Verminderte Serum-Immunglobulin-Werte sind beim nephrotischen Syndrom zu finden, das durch Schädigung des glomerulären Filtrationsapparats zu einem Mangel an Immunglobulin G und Komplementfaktoren führen kann. Auch die exsudative Enteropathie, im Rahmen derer die Filterselektion der Proteine aufgehoben ist, kann eine Hypogammaglobulinämie nach sich ziehen.¹⁴

Zudem sind Strahlentherapie, Stammzelltransplantation, die Verabreichung von Immunsuppressiva wie Fludarabin und Rituximab und eine Reihe neoplastischer Erkrankungen der B-Lymphozyten, wie das Non-Hodgkin-Lymphom, multiple Myelom oder die chronisch lymphatische Leukämie, auslösende Faktoren.¹³ Allen Ursachen gemeinsam

ist die Schädigung des B-Lymphozyten-Systems und ein daraus resultierender Mangel aller Immunglobulin-Klassen.¹⁴

2 Material und Methoden

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es eine umfassende Übersicht der aktuellen Literatur und Studienlage hinsichtlich der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato/-onkologischen Erkrankungen zu geben.

Zu diesem Zweck wurden mittels verschiedener Suchbegriffe („prophylactic immunoglobulin“, „children“, „pediatric“, „malignancy“, „leukemia“, „myeloma“, „lymphoma“, „intravenous/subcutaneous immunoglobulin“, „secondary hypogammaglobulinaemia“ und „secondary immunodeficiency“) die Datenbanken Medline, PubMed und Cochrane durchsucht und Artikel und Studien mit einem Veröffentlichungsdatum ab 2000 gesichtet. Unter Anwendung des Schneeballsystems wurden darüber hinaus zitierte Quellen eingeschlossener Artikel und Studien auf relevante Literatur überprüft.

Nach Erstselektion anhand von Titel und Abstract wurden die die Einschlusskriterien erfüllenden Originalarbeiten in englischer und deutscher Sprache ausgewählt und vollständig gelesen.

Auf Grund der geringen Anzahl pädiatrischer Literatur zum Thema, wurden Erwachsenenbezogene Studien und Metaanalysen miteingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden im Sinne der Aktualität und Themenspezifität vor 2000 veröffentlichte Artikel und Studien sowie Literatur, die vorrangig monoklonale Antikörper, Impfungen und PatientInnen mit soliden Organtransplantationen oder Common variable immunodeficiency, beschrieb. Angesichts der Sprachbarriere wurde Literatur in anderen Fremdsprachen nicht berücksichtigt sowie auf Grund der zu erwartenden geringen Aussagekraft Einzelberichte und Studien mit einer Fallzahl unter 10 Probanden.

Aus Lehrbüchern der Physiologie, Pathophysiologie und Inneren Medizin wurden grundlegende Informationen, wie Aufbau und Funktion der Immunglobuline, entnommen.

3 Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen

3.1 Einleitung

Jährlich wird österreichweit bei etwa 350 Kindern und Jugendlichen eine maligne hämato-/onkologische Erkrankung erstdiagnostiziert. Die häufigsten Erkrankungsarten stellen Leukämien, Lymphome und Tumoren des Zentralnervensystems dar, auf die mehr als die Hälfte aller Krebs-assoziierten Sterbefälle bei Kindern zurückzuführen sind.¹⁵

Eine in den USA durchgeführte multizentrische Analyse pädiatrischer Intensive Care Units zeigte im Vergleich zu nicht-onkologischen PatientInnen eine signifikant höhere Gesamt mortalität bei hämato-/onkologischen PatientInnen, 11.4% der Todesfälle sind auf bösartige Erkrankungen zurückzuführen.¹⁶ Dabei stellen bei diesem immunsupprimierten PatientInnen-Kollektiv besonders sekundäre Infektionen ein Problem dar.¹⁷ 10,365 von 16,085 Aufnahmen erfolgen auf Grund von Infektionen, 730 davon führen zum Tode. Schließt man Stammzelltransplantationen aus den Berechnungen aus, sinkt die Mortalität¹⁶, was auf das besonders erhöhte Infektionsrisiko durch die Konditionierungs-Radio-/Chemotherapie und durch die prophylaktische und therapeutische immunsuppressive Therapie zurückzuführen ist.¹⁸

Aus einem Pool humaner polyspezifischer Immunglobuline gesunder Blut-SpenderInnen, werden intravenöse Immunglobuline als Medikament gewonnen. Sie beinhalten Antitoxine, Opsonine, Komplementsystem-stimulierende Eigenschaften und verhindern überdies das Eindringen von Viren in Körperzellen und damit ihre Vermehrung.¹⁷ Naheliegend ist daher der Ansatz, mittels Immunglobulin-Substitution physiologische Serum-IgG-Werte zu erhalten¹⁸, passive Immunität an immunsupprimierte PatientInnen zur Infektionsprävention zu übertragen und dadurch die Lebensqualität zu erhöhen.¹⁷

Ergebnisse vor dem Jahr 2000 durchgeführter Studien zeigten bei PatientInnen nach Knochenmarkstransplantation eine Reduktion von Infektionen, interstitieller Pneumonie, GvHD¹⁹⁻²¹ und Mortalität²² unter Immunglobulin-Substitution und befürworteten den Einsatz intravenöser Immunglobuline in diesem Kontext.

Nachfolgende kontrolliert-randomisierte Studien und Metaanalysen an erwachsenen sowie pädiatrischen PatientInnen widersprachen jenen Ergebnissen^{23,24} und beschrieben ein signifikant erhöhtes Risiko eine VOD zu entwickeln ohne Benefit auf das Gesamtüberleben.²³⁻²⁵

Aktuellen Untersuchungen zufolge finden intravenöse Immunglobuline breite Anwendung: 68% der Zentren verwenden diese als Infektionsprophylaxe in den ersten 30 Tagen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei pädiatrischen PatientInnen.²⁶

Anhand aktueller Studien und Metaanalysen wird im Folgenden die Frage eines möglichen Benefits der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei pädiatrischen wie erwachsenen PatientInnen mit maligner Erkrankung oder nach Stammzelltransplantation behandelt. Zudem wird erörtert, ob eine subkutane Verabreichung der intravenösen Immunglobulin-Therapie gleichwertig ist.

3.2 Aktuelle Studienlage

Neuere Studien zum Thema prophylaktische Immunglobulin-Substitution sind bezüglich pädiatrischer PatientInnen stark limitiert und beziehen fast ausschließlich Erwachsene ein (siehe Tabelle 1).

Aktuelle Metanalysen kontrolliert-randomisierter Studien untersuchten die Wirksamkeit der Immunglobulin-Prophylaxe an erwachsenen PatientInnen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und zeigten keinen Benefit der Immunglobuline hinsichtlich Überlebens- und Infektionsrate. Zwar wurde eine signifikante Reduktion akuter GvHD und CMV-Erkrankungen verzeichnet, diese ist jedoch gegen das ebenso signifikant erhöhte Vorkommen von VOD und Erkrankungsrezidiven abzuwägen.^{24,25}

Weitere durchgeführte Studien zeigten keinen Vorteil auf Gesamtüberleben^{27,28} oder Infektionsrate.²⁹⁻³¹

Schmidt-Hieber et al. beobachteten ein gehäuftes Auftreten von CMV-Infektionen trotz Immunglobulin-Prophylaxe in einer prospektiven Studie an 74 PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation, in welcher der Großteil der CMV-Infektionen zwischen Transplantationstag +30 und +90 auftrat, in demselben Zeitraum, in dem auch intravenöse Immunglobuline am häufigsten verabreicht wurden.²⁸ Howell et al. empfehlen für dieses PatientInnen-Kollektiv auf Grund des beobachteten Ausbleibens vermehrter Infektionen

ohne Immunglobulin-Prophylaxe sowie der zusätzlichen Kostenersparnis für das Gesundheitssystem, eine Substitution nur bei schwerer Hypogammaglobulinämie auf Basis eines monatlichen Monitorings.³¹

Auch Blombery et al. zeigten in einem Vergleich von 19 PatientInnen mit prätransplantär physiologischen Immunglobulin-Werten unter prophylaktischer intravenöser Immunglobulin-Substitution, mit 110 PatientInnen mit prätransplantärer Hypogammaglobulinämie ohne Immunglobulin-Therapie, keinen Unterschied in der Infektionshäufigkeit. Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass eine Hypogammaglobulinämie kein erhöhtes Infektionsrisiko in der Peritransplantationsperiode darstellt.²⁹

Andere Studien beschrieben tendenziell verminderte Infektions- beziehungsweise Hospitalisierungsraten unter einer Immunglobulin-Therapie.^{32,33}

Reiser et al. zeigten eine Reduktion der Infektionshäufigkeit unter neu begonnener Immunglobulin-Therapie von 82% vor auf 21% ein Jahr nach Therapiebeginn. Die AutorInnen schlossen aus dieser Beobachtung auf eine möglicherweise bereits bei Gabe von niedrigen Immunglobulin-Dosen von 205 mg/kg/Monat und einem Immunglobulin-Spiegel von 6 g/l suffiziente Infektionsprophylaxe.³³ Paxton, Hawkins und Crispin beobachteten neben der Senkung der Hospitalisierungsrate ein signifikant niedrigeres Infektionsrisiko in der Gruppe mit Hypogammaglobulinämie ohne intravenöse Immunglobulin-Substitution, als in der substituierten Gruppe vor Immunglobulin-Therapie. Zudem fanden sie keinen Unterschied der Infektionsrate bei Serum-IgG-Werten unter 4 g/l beziehungsweise über 4 g/l in der Gruppe ohne Immunglobulin-Therapie und stützten damit die Ergebnisse von Blombery et al., wonach die Hypogammaglobulinämie keinen prädiktiven Wert für Infektionen darstellt.³²

Signifikant erniedrigte Infektionsraten nach intravenöser Immunglobulin-Therapie wurden in einer Studie festgestellt³⁴, eine weitere beschreibt eine signifikante Abnahme schwerer Infektionen nach Immunglobulin-Substitution bei HochrisikopatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie.³⁵

Khalafallah et al. beobachteten an PatientInnen mit multiplen Myelom und Stammzelltransplantation oder immunmodulatorischer Therapie, neben einer signifikanten Erhöhung des Serum-IgG-Werts von 3.2 g/l während der Infektionszeit auf 5.5

g/l, eine Zunahme der Serum-IgA- sowie Serum-IgM-Werte nach intravenöser Immunglobulin-Therapie.³⁴ In einer Studie von Vistenti et al. konnte bei PatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie, Chemotherapie und kombiniertem Antikörpermangel zusätzlich zu einer Reduktion von 0.044 auf 0.019 schwere Infektionen pro Menschenjahre, eine leichte Verbesserung des Gesamtüberlebens von 206 Monaten auf 250 Monate unter Immunglobulin-Ersatztherapie gezeigt werden.

Zudem zeigten sich im Widerspruch zu den Ergebnissen von Paxton, Hawkins und Crispin sowie Blombery et al. signifikant niedrigere Serum-IgG-Werte bei PatientInnen mit anamnestisch schweren Infektionen und eine resultierende signifikant kürzere 10-Jahres-Überlebensrate von 65% versus 83% bei infektionsfreien PatientInnen. Als interessantes Nebenergebnis errechneten Visenti et al. einen optimal protektiven Cut-Off-Wert für die Immunglobulin-Isotypen.³⁵

Tabelle 1: Immunglobulin-Anwendung bei erwachsenen PatientInnen

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
Raanani et al. 2009 ²⁴	Review und Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien	4223 PatientInnen nach SZT	prophylaktisch polyvalentes IVIG, oder CMV-IG	Vergleich beider Präparate sowie mit Placebo, keiner Behandlung und unterschiedlicher Dosierung	kein Unterschied in Mortalität, Morbidität, Infektionsrate, CMV-Infektionen signifikant weniger interstitielle Pneumonien nach IVIG signifikant mehr hepatische VOD nach IVIG
Schmidt-Hieber et al. 2009 ²⁸	prospektiv, unverblindet	44 CMV-Hochrisiko-PatientInnen nach allogener SZT	prophylaktisch 500 mg/kg IVIG alle 14 Tage von Transplantationstag +30 bis +365, wenn IgG <4 g/l, NK-Zellen <100/μl, CD4+-Zellen <100/μl, akute/chronische GvHD	30 CMV-Hochrisiko-PatientInnen nach allogenen SZT ohne IVIG	kein Unterschied in Gesamtüberleben, behandlungsbedingter Mortalität, GvHD, CMV-Infektionen, ein Jahr nach SZT
Khalafallah et al. 2010 ³⁴	retrospektive Analyse	44 MM-PatientInnen nach autologer SZT oder immunmodulatorischer Therapie	250 - 400 mg/kg IVIG monatlich	Infektionsrate vor IVIG-Therapie	signifikant erniedrigte Infektionsrate, Krankenhauseinweisungen, Verabreichung intravenöser

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
					Antibiotika/Virostatika bis 10 Monate nach IVIG-Therapie, signifikante IgG-Erhöhung nach IVIG-Therapie
Blombery et al. 2011 ²⁹	retrospektiv, nicht randomisiert	130 PatientInnen mit MM, autologer SZT und prätransplantär IG <8 g/l	400 mg/kg IVIG zwischen Transplantationstag -30 und +30	110 PatientInnen mit MM, autologer SZT und prätransplantär IG <8 g/l ohne IVIG zwischen Transplantationstag -30 und +30	kein Unterschied in Infektionsrate, Krankenhausaufenthalte, Anzahl fieberhafter Tage kein Unterschied in Infektionsrate zwischen PatientInnen mit prätransplantär physiologischem IG-Wert und PatientInnen mit prätransplantärer Hypogammaglobulinämie ohne IVIG-Therapie
Howell et al. 2011 ³¹	retrospektiv	229 PatientInnen nach allogener SZT	Gruppe 1 (n=115): prophylaktisch 200 mg/kg IVIG alle 7 Tage von Aufnahme bis Transplantationstag +90 Gruppe 2 (n=114): keine IVIG, bzw. 500	Vergleich beider Gruppen	kein Unterschied in Infektionsrate, GvHD aller Grade, VOD bis 100 Tage nach Transplantation

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
			mg/kg IVIG als Einmaldosis, wenn IgG <4 g/l		
Park et al. 2015 ³⁰	retrospektiv	96 PatientInnen mit MM und autologer SZT	prophylaktisch 500 mg/kg IVIG alle 14 Tage von Tag +1 bis 3 Monate nach Transplantation, danach monatlich für 6 Monate	66 PatientInnen mit MM und autologer SZT ohne IVIG	kein Unterschied in Infektionsrate, infektionsfreiem Intervall bis ein Jahr nach Transplantation
Visenti et al. 2015 ³⁵	retrospektiv	280 CLL-PatientInnen	300 mg/kg IVIG alle 3 Wochen oder 75 mg/kg/Woche SCIG, wenn IgG <6 g/l und schwere nicht-neutropenische oder nicht-neutropenische Infektion mit Antibiotika-Bedarf	426 CLL PatientInnen ohne IG-Substitution	signifikant weniger schwere Infektionen nach IG-Substitution bei PatientInnen mit Chemotherapie und kombiniertem Antikörpermangel optimal protektiver Cut-Off-Wert für IgG 744 mg/dl, IgA 79 mg/dl, IgM 21 mg/dl signifikant niedrigere IgG-Werte bei PatientInnen mit anamnestisch schweren Infektionen als bei infektionsfreien PatientInnen

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
Weide et al. 2015 ²⁷	retrospektive Kohorten-Analyse	57 PatientInnen mit CLL/MM/follikulärem Lymphom	median 11 IVIG-Gaben in mittlerer Dosierung von 28 g über median 9.5 Monate, wenn IgG einmalig <6 g/l, IgG-Subklassenmangel und/oder Infektionsanfälligkeit	167 PatientInnen mit CLL/MM/follikulärem Lymphom ohne IVIG-Substitution	kein Unterschied in Gesamtüberleben
Paxton L, Hawkins C, Crispin P 2016 ³²	retrospektiv	35 PatientInnen mit maligner hämatologischer Erkrankung und sekundärer Hypogammaglobulinämie	prophylaktisch IVIG	Hospitalisierungsrate vor IVIG, Vergleich mit 57 PatientInnen mit maligner hämatologischer Erkrankung und sekundärer Hypogammaglobulinämie ohne IVIG	Senkung der Hospitalisierungsrate auf Grund von Infektionen während IVIG-Therapie signifikant niedrigeres Infektionsrisiko der Gruppe ohne IVIG und IgG <4 g/l als IVIG-Gruppe vor IVIG-Therapie kein Unterschied in Infektionsrate bei IgG <4 g/l bzw. IgG >4 g/l in der Gruppe ohne IVIG
Reiser et al. 2017 ³³	prospektiv, nicht interventionell	307 PatientInnen mit CLL/MM/indolentem Lymphom/NHL/HIV und sekundärer Immundefizienz unter	199 mg/kg IVIG für 4 Wochen alle 4.6 Wochen (n=287), bzw. 343 mg/kg SCIG für 4	Infektionsrate vor IG-Therapie	verminderte Infektionsrate unter neu begonnener IG-Therapie ein Jahr nach IG-Therapiebeginn

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
		neu begonnener (n=96) oder IG- Erhaltungstherapie (n=211)	Wochen alle 2.6 Wochen (n=20)		
Ahn et al. 2018 ²⁵	Review und Metaanalyse randomisiert- kontrollierter Studien	3934 PatientInnen nach SZT	prophylaktisch IVIG bzw. CMV-IG	Placebo	kein Unterschied in Überleben, Mortalität, Infektionsrate, interstitieller Pneumonie, chronischer GvHD zwischen IVIG und Placebo signifikant weniger akute GvHD und CMV-Erkrankungen nach IVIG signifikant mehr VOD und Erkrankungsrezidive nach IVIG kein Unterschied in Mortalität, interstitieller Pneumonie, akuter/chronischer GvHD, Erkrankungsrezidiv, CMV- Infektion und -Erkrankung zw. CMV-IG und Placebo

CLL, chronisch lymphatische Leukämie; CMV, Cytomegalovirus; GvHD, Graft-versus-Host-Disease; HIV, humanes Immundefizienzvirus; IG, Immunglobulin; IgG, Immunglobulin G; IVIG, intravenöse Immunglobuline; MM, multiples Myelom; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; NK-Zellen, natürliche Killerzellen; SCIG, subkutanes Immunglobulin; SZT, Stammzelltransplantation; VOD, Veno-occlusive Disease.

Nur zwei Studien schlossen pädiatrische PatientInnen mit ein (siehe Tabelle 2).

Cordonnier et al. untersuchten die Wirksamkeit der Immunglobulin-Therapie nach allogener Stammzelltransplantation und inkludierten in einer Studie 21 PatientInnen im Alter von 2-15 Jahren. Im Vergleich der unterschiedlichen Immunglobulin-Dosierungen mit Placebo zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben, auch konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Ab einer Dosierung von 250 mg/kg wurden jedoch signifikant mehr VOD beobachtet.²³

Eine Studie von Goldstein et al. analysierte die Inzidenz von CMV-Infektionen bei Kindern und jungen Erwachsenen nach Stammzelltransplantation und fand eine signifikant erhöhte Inzidenz in der Kohorte, die keine planmäßigen intravenösen Immunglobuline erhielt.³⁶

Hinweise auf einen supportiven Effekt von Immunglobulinen fanden auch Kobayashi et al. 2017 in einer prospektiv-randomisierten Studie. 105 PatientInnen im Alter von 0-25 Jahren mit febriler Neutropenie nach Chemotherapie oder Stammzelltransplantation erhielten entweder Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam als Erstlinientherapie. Schlug die Behandlung fehl (n=71), wurde das jeweils andere Antibiotikum als Zweitlinientherapie verabreicht sowie randomisiert geprüft, ob eine zusätzliche Gabe intravenöser Immunglobuline Einfluss auf die klinische Symptomatik hat. Es zeigten sich bei PatientInnen mit Serum-IgG-Werten unter 1000 mg/dl signifikante Verbesserungen wie Rückgang des Fiebers und Eradikation des Krankheitserregers, bei zusätzlicher Gabe intravenöser Immunglobuline in der Zweitlinientherapie.³⁷

Eine Übersichtsarbeit zum Thema prophylaktische Gabe intravenöser Immunglobuline bei pädiatrisch-onkologischen PatientInnen stellten Forsythe und Christian 2016 in Aussicht¹⁷, zudem bisher keine Daten veröffentlicht wurden.

Guidelines sprechen sich bei pädiatrischen PatientInnen mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation gegen eine generelle Substitution intravenöser Immunglobuline zur Infektionsprävention aus.^{38,39}

Erwogen werden kann eine Verabreichung bei Serum-IgG-Werten unter 400 mg/dl³⁸ beziehungsweise bei Vorhandensein vorangegangener schwerer invasiver oder rezidivierender sinopulmonaler Infektionen sowie wenn die Immunglobuline-Gabe Teil des Behandlungs-Protokolls der zugrundeliegenden malignen hämatologischen Erkrankung oder hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist.³⁹ Da es auf Grund des IgA-Mangels

zu einer Antikörperbildung gegen infundiertes IgA mit konsekutiver anaphylaktischer Reaktion kommen kann,⁴⁰ werden PatientInnen mit selektivem IgA-Mangel an Stelle von Standardimmunglobulinen IgA-arme Immunglobulin-Präparate empfohlen.³⁸

Die Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt für PatientInnen im Alter von 0-18 Jahren mit sekundärer Immundefizienz eine Substitution intravenöser Immunglobuline bei schweren oder rezidivierenden bakteriellen Infektionen nach insuffizienter antibiotischer Therapie und entweder einem Serum-IgG-Werten unter 400 mg/dl oder einem ausbleibenden Anstieg des IgG-Antikörper-Titers um das Zweifache nach Pneumokokken-Impfung.⁴⁰

Tabelle 2: Immunglobulin-Anwendung bei pädiatrischen PatientInnen

Studie	Design	PatientInnen	Intervention	Vergleich	Ergebnis
Cordonnier et al. 2003 ²³	doppel-blind, randomisiert	190 PatientInnen nach allogener SZT, davon pro Gruppe 6-14% <15a	4 Gruppen: Placebo (n=46) 50 mg/kg IVIG (n=49) 250 mg/kg IVIG (n=49) 500 mg/kg IVIG (n=46) wöchentlich von Transplantationstag -7 bis +100	Vergleich der unterschiedlichen IVIG-Dosierungen mit Placebo	kein Unterschied in Gesamtüberleben, Mortalität, interstitieller Pneumonie, Infektion, CMV-Infektion, akuter/chronischer GvHD keine Dosis-Wirkungs-Beziehung signifikant mehr Grad 3 VOD bei 250 mg/kg und 500 mg/kg IVIG
Goldstein et al. 2017 ³⁶	retrospektive Analyse	109 PatientInnen nach SZT (Alter 1.1 - 23a)	Gruppe 1 (n=82): 500 mg/kg IVIG wöchentlich bis Tag +100, dann monatlich bis Tag +365 Gruppe 2 (n=27): keine IVIG bzw. 500 mg/kg IVIG, wenn IgG <7 g/l	Vergleich beider Gruppen	signifikant mehr CMV-Infektionen in Gruppe 2 ein Jahr nach HSZT

CMV, Cytomegalovirus; GvHD, Graft-versus-Host-Disease; IgG, Immunglobulin G; IVIG, intravenöse Immunglobuline; SZT, Stammzelltransplantation, VOD, Venocclusive Disease.

3.3 Limitationen und Zusammenfassung

Die aktuelle Studienlage hinsichtlich der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution ist auf Grund des heterogenen und retrospektiven Designs der Studien sowie der unzureichenden Vollständigkeit und Genauigkeit der Daten vorsichtig zu interpretieren.²⁷

In der Studie von Reiser et al. waren begleitende antibiotische Prophylaxen unvollständig berichtet, wodurch die beobachtete Verminderung der Infektionsraten unter Immunglobulin-Prophylaxe auch auf die antibiotische Therapie zurückzuführen sein könnte. Auch wurden Informationen zu Infektionen nicht nur von Ärzten/Ärztinnen erhoben, sondern zusätzlich aus PatientInnen-Tagebüchern.³³

In der Studie von Kalafallah et al. erhielten PatientInnen Immunglobuline begleitend zur Therapie aus Dexamethason und Thalidomid.³⁴

In der Arbeit von Paxton, Hawkins und Crispin war die Infektions-Definition uneinheitlich. Daraus ergab sich ein mögliches Selektions-Bias bei PatientInnen, denen eine Immunglobulin-Therapie verabreicht wurde. Zudem wurden schwere Infektionen, die keiner Krankenhausaufnahme bedurften, nicht in die Studie eingeschlossen.³²

Raanani et al. berichteten in ihrer Metanalyse vor allem über PatientInnen, die in den 1980er und 1990er-Jahren behandelt wurden, was eine Unterrepräsentation alternativer Stammzelltransplantationsansätze zur Folge hat. Viele der damaligen SpenderInnen waren HLA-gematchte Geschwister (Humanes Leukozyten Antigen), während heute vermehrt Transplantationen von gematchten unverwandten oder haploidenten SpenderInnen sowie Nabelschnurtransplantationen durchgeführt werden.²⁴

Howell et al. berücksichtigten in ihrer Studie jedoch aktuelle Gegebenheiten und beobachteten ebenso keinen Vorteil der prophylaktischen Gabe intravenöser Immunglobuline hinsichtlich Infektionsrate.³¹

Blombery et al. beschrieben ein mögliches Selektions-Bias bezüglich der Verabreichung intravenöser Immunglobuline. Da es ÄrztInnen überlassen war zu entscheiden, welchen PatientInnen intravenöse Immunglobuline verabreicht wurden, könnten jene gewählt worden sein, die mit einem höheren Infektionsrisiko wahrgenommen wurden. Die Tatsache, dass sich zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe kein Unterschied hinsichtlich Infektionsrate fand, kann als vorteilhafter Effekt der Immunglobulin-Gabe

interpretiert werden. Gegen eine große Differenz in der Prädisposition für Infektionen spricht jedoch die sonst gute Vergleichbarkeit beider Gruppen.²⁹

Weitere Limitationen stellten die geringe Anzahl an StudienteilnehmerInnen,^{30,35,36} ein unverblindeter Studienansatz sowie Protokollverletzungen,²⁸ Nicht-Randomisierung³³ und schlechte Studienqualität²⁵ dar.

Zusammenfassend sprechen sich mehrere AutorInnen auf Grund des mangelnden Effekts auf Mortalität und Infektionsrate, des potenziellen Risikos von Nebenwirkungen, erhöhter Raten von VOD sowie erhöhter Kosten bei limitierter Verfügbarkeit, auch im Falle vorhandener Hypogammaglobulinämien, gegen eine routinemäßige prophylaktische Gabe intravenöser Immunglobuline bei erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation aus.^{23,27-31} Groß angelegte Metaanalysen konnten keinen Benefit der prophylaktischen Immunglobulin-Therapie zeigen.^{24,25}

Andere hingegen befürworten die Immunglobulin-Therapie als geeignete Infektionsprophylaxe in diesem Kontext.^{32-35,37}

Studien, die pädiatrische PatientInnen einschlossen, sind stark limitiert. Während Cordonnier et al. keinen Vorteil der Immunglobulin-Prophylaxe auf Gesamtüberleben und Infektionsinzidenz zeigten, beobachteten Goldstein et al. signifikant mehr CMV-Infektionen in der Gruppe ohne intravenöse Immunglobuline, was die AutorInnen allerdings mehr auf die fehlende antivirale Prophylaxe, als die fehlende Immunglobulin-Therapie zurückführten.^{23,36}

Guidelines sprechen sich bei pädiatrischen PatientInnen mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation gegen eine allgemeine Substitution intravenöser Immunglobuline zur Infektionsprävention aus.^{38,39} Erwogen werden kann sie im Falle schwerer oder rezidivierender Infektionen oder Hypogammaglobulinämie⁴⁰, deren Rolle an der Entstehung von Infektionen jedoch umstritten bleibt. Weitere Untersuchungen zur Identifikation der Risikofaktoren für Infektionen bei PatientInnen mit supprimiertem Immunsystem und der Effektivität der Immunglobulin-Substitution in diesem Kontext sind daher nötig.³²

4 Subkutane versus intravenöse Applikation von Immunglobulinen

4.1 Einleitung

Die Verabreichung von Immunglobulinen erfolgte um 1950 primär intramuskulär. Durch die Möglichkeit der schmerzfreien Applikation größerer Dosen, folgte ab etwa 1970 die intravenöse Immunglobulin-Therapie im stationären Setting. Wiederholte Krankenhausvorstellungen, wenn auch ambulant, in zwei- bis vierwöchigem Abstand, ein daraus resultierender monatlicher Zeitaufwand von mindestens eineinhalb Stunden, die Unterbrechung des gewohnten Alltags sowie Schul- und Arbeitsfehlstunden, riefen Programme ins Leben, die intravenöse Immunglobulin-Substitution in den häuslichen Rahmen zu verlegen.

Die verglichen mit der intramuskulären Therapie erhöhten Kosten bei intravenöser Applikation, ebneten den Weg zur subkutanen Substitution⁴¹, die seit 2003 in Deutschland zugelassen ist.¹³

Im Rahmen dessen applizieren PatientInnen alle zwei bis sieben Tage eine Subkutannadel und injizieren hochkonzentrierte IgG-Präparate über eine mobile Pumpe über einen Zeitraum von 30-60 Minuten⁴² oder mittels Rapid-Push-Technik über Butterfly-Nadel und Spritze in variabler Geschwindigkeit selbst.¹³

Während die intravenöse Applikation länger erprobt ist und damit schneller therapeutische Serum-IgG-Werte erreicht werden, sind die Möglichkeit der Selbstinjektion zu Hause, der Verzicht auf einen intravenösen Zugang und damit die Risikominimierung einhergehender Infektionen⁴³ Vorteile der subkutanen Anwendung. Das minimierte Risiko einer Flüssigkeitsüberlastung oder Hyperosmolarität mit konsekutivem akuten Nierenversagen oder Thrombosen macht die subkutane Substitution zudem zu einer vorteilhaften Applikationsform für PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung, kardiovaskulärer Erkrankung, Thrombophilie und Enteropathie mit Proteinverlust.⁴⁴ Nachteile stellen dagegen die Notwendigkeit subkutaner Injektionen bis zu zweimal wöchentlich und die Applikation an mehreren Körperstellen dar, die als Nebenwirkung Rötung und Schwellung an den betroffenen Stellen nach sich ziehen können.⁴⁵

Die regelmäßige Immunglobulin-Substitution auf Grund primärer oder sekundärer Immundefizienz stellt PatientInnen vor große Herausforderungen. Studien zeigten im Vergleich zur intravenösen Immunglobulin-Therapie eine äquivalente Effektivität sowie einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der PatientInnen unter subkutaner Applikation.¹³

Die Studienlage zur subkutanen Verabreichung von Immunglobulinen ist hinsichtlich PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz stark limitiert. Es wird angenommen, dass sich die Anwendung bei PatientInnen mit primärer Immundefizienz zumindest in Hinblick auf Sicherheit und Präferenz nicht von der bei PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz unterscheidet,⁴⁶ weshalb sich die erhobenen Daten primär auf PatientInnen mit primärer Immundefizienz beziehen.

Aus dem erhöhten Risiko bakterieller Infektionen und der daraus resultierenden lebenslangen, prophylaktischen Immunglobulin-Substitution können Effektivität, Präferenz und Nebenwirkungen gut abgeleitet werden.

4.2 Serum-IgG-Wert und Infektionsrate

Jüngste Studien analysierten die Umstellung der intravenösen Immunglobulin-Therapie auf die subkutane Applikation hinsichtlich Serum-IgG-Wert und Infektionsinzidenz.

Vacca et al. untersuchten den protektiven Effekt subkutaner Immunglobuline an PatientInnen mit multiplem Myelom und sekundärer Hypogammaglobulinämie. Während 22 PatientInnen keine Substitution erhielten, wurden 24 subkutane Immunglobuline in einer monatlichen Dosierung von 400 - 800 mg/kg, aufgeteilt auf vier wöchentliche Infusionen, verabreicht. Dabei zeigten sich signifikant weniger Infektionen sowie signifikant weniger schwere Infektionen, eine signifikant kürzere Infektionsdauer, signifikant weniger Hospitalisierungstage auf Grund schwerer Infektionen und signifikant weniger Tage unter antibiotischer Therapie unter subkutaner Immunglobulin-Substitution. Zudem wurden erhöhte Serum-IgG-Werte von 8.3 - 9.5 g/l, verglichen mit median 2.4 - 5.2 g/l ohne Immunglobulin-Substitution ($p < 0.05$), beobachtet.⁴⁷

Eine vergleichbare Infektionsprotektion zwischen subkutaner und intravenöser Immunglobulin-Substitution beobachteten Spadaro et al. in einer Studie an PatientInnen mit B-Zell-lymphoproliferativer Erkrankung und sekundärer Hypogammaglobulinämie und

bestätigten damit die Ergebnisse einer Studie von Gardulf et al. an pädiatrischen wie erwachsenen PatientInnen mit primärer Immundefizienz. Nach sechsmonatiger intravenöser Immunglobulin-Substitution erfolgte bei gleichbleibender monatlicher Dosierung die Umstellung auf wöchentlich 100 mg/kg subkutane Immunglobuline. Im Vergleich beider Applikationsarten zeigten sich bei gleichbleibender Infektionsinzidenz signifikant höhere durchschnittliche Serum-IgG-Werte von 634 - 1160 mg/dl unter subkutaner beziehungsweise 367 - 760 mg/dl unter intravenöser Substitution.⁴⁸ Serum-IgG-Werte erwachsener PatientInnen, die als Kontrollgruppe bereits langjährig subkutane Immunglobuline erhielten, blieben mit 9.0 - 10.3 g/l konstant hoch.⁴⁹

Signifikant höhere Serum-IgG-Werte unter subkutaner Immunglobulin-Substitution fanden auch Compagno et al. in einer Studie bei vergleichbarem PatientInnen-Kollektiv. Verglichen zu einem Anstieg um 25% unter intravenöser Therapie, stieg der durchschnittliche Serum-IgG-Wert unter subkutaner Substitution um 73% des Ausgangswerts,⁴³ Ergebnisse, die bereits eine Studie von Hoffmann et al. an erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen mit primärem oder sekundärem Antikörpermangel zeigte.⁵⁰

Im Gegensatz zur Studie von Spadaro et al. zeigten sich bei Compagno et al. zusätzlich Reduktionen in Infektionsinzidenz und Antibiotika-Bedarf unter subkutaner Therapie, welche die AutorInnen auf die im Vergleich zur intravenösen Substitution höheren Serum-IgG-Werte und die niedrigere IgG-Wert-Variabilität zurückführten.⁴³

Gleichwertige Serum-IgG-Werte bei subkutaner wie intravenöser Substitution fanden Reiser et al. in einer Beobachtungsstudie an 307 PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz³³ sowie weitere Studien und Metaanalysen an erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen mit primärer Immundefizienz, die zudem eine vergleichbare Infektionsprotektion beider Applikationsformen zeigten.^{41,44,51,52} Letzteres beobachteten auch Sundin et al. in einer an pädiatrischen PatientInnen nach Stammzelltransplantation durchgeführten Studie. 46 PatientInnen im Alter von 0-17 Jahren erhielten 300 - 500 mg/kg intravenöses Immunglobulin G alle zwei bis vier Wochen, 12 PatientInnen 100 - 200 mg/kg alle ein bis zwei Wochen in subkutaner Applikation. Im Vergleich beider Behandlungsmodalitäten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Infektionen. Die zudem beobachteten stabileren Serum-IgG-Werte ohne Peaks und Nadirs

machen die subkutane Immunglobulin-Substitution zu einer hervorragenden Alternative zur intravenösen Therapie.⁵³

4.3 Nebenwirkungen und Kosten

Ob sich die subkutane von der intravenösen Immunglobulin-Applikation hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und Behandlungskosten unterscheidet, wurde in verschiedenen Studien untersucht.

Chapel et al. verglichen in einer randomisierten Cross-over Studie an 21 PatientInnen mit primärer Immundefizienz die intravenöse mit der subkutanen Immunglobulin-Substitution auf Unterschiede in den Nebenwirkungsraten. Bei äquivalenter Dosierung von 300 - 400 mg/kg monatlich in zwei- bis vierwöchigen Intervallen intravenös beziehungsweise einmal wöchentlich subkutan, zeigte sich mit 5% in der intravenösen und 10% in der subkutanen Studienphase kein signifikanter Unterschied in der Nebenwirkungsrate beider Applikationsformen. Beobachtete Nebenwirkungen wie Schmerz und Erythem an der Injektionsstelle bei subkutaner Applikation waren überwiegend milder Intensität, keine erforderte die Unterbrechung der Infusion.⁴¹

Eine Studie von Gardulf et al. an erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen mit primärer Immundefizienz konnte bei gleichbleibender Dosierung von monatlich 400 mg/kg die Umstellung auf eine subkutane Therapie als sichere Alternative zur intravenösen Immunglobulin-Substitution zeigen. Systemische Nebenwirkungen wurden in 1% der Infusionen beobachtet und auf das verabreichte Medikament zurückgeführt, in 28% traten lokale Nebenwirkungen wie Rötung, Schwellung, Verhärtung und Schmerzen auf, 98% davon waren mild. Lokale Reaktionen traten vorwiegend innerhalb der ersten zehn Wochen subkutaner Therapie auf und nahmen danach deutlich ab.⁴⁹

Auch Fast und Nyström fanden in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 12 PatientInnen im Alter von 1-17 Jahren vorwiegend milde Nebenwirkungen wie Rötung, Schwellung und Überwärmung an der Injektionsstelle und beobachteten konkordant zu Ergebnissen von Compagno et al. eine wesentliche Reduktion von Inzidenz und Intensität innerhalb ein bis zwei Monate nach Beginn der subkutanen Immunglobulin-Therapie.⁴³ Als Nebenergebnis beobachteten Fast und Nyström eine signifikante Gewichtszunahme nach Umstellung der intravenösen Immunglobulin-Therapie auf die subkutane Applikation.

Verglichen zum Ausgangswert wurde eine Zunahme von 0.4 kg nach drei Monaten beziehungsweise 1.3 kg nach sechs Monaten erreicht und von den AutorInnen auf die generelle gesundheitliche Verbesserung zurückgeführt.⁵¹

Signifikante Unterschiede wurden in zwei Studien beobachtet. Eine Studie von Sundin et al. an 58 pädiatrischen PatientInnen nach Stammzelltransplantation zeigte signifikant mehr Nebenwirkungen bei intravenöser Substitution (300 - 1000 mg/kg), allen voran Kopfschmerzen und allergische Reaktionen, während in der Gruppe, die subkutan verabreichte Immunglobuline (200 - 800 mg/kg, n=12) erhielt weder lokale noch allergische Reaktionen auftraten.⁵³

Die Ergebnisse von Sundin et al. bestätigend ergab eine Metaanalyse an pädiatrischen wie erwachsenen PatientInnen mit primärer Immundefizienz von Abolhassani et al. signifikant weniger systemische Nebenwirkungen unter subkutaner Immunglobulin-Substitution sowie Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit subkutaner Injektionen bei PatientInnen mit vorangegangenen systemischen Reaktionen auf intravenöse Immunglobuline.⁴⁴

Eine gute Verträglichkeit der subkutanen Immunglobulin-Therapie beobachteten auch Compagno et al. bei 61 PatientInnen mit B-Zell lymphoproliferativer Erkrankung und sekundärer Hypogammaglobulinämie. 33 PatientInnen erhielten zuvor 300 mg/kg intravenöses Immunglobulin alle vier Wochen, alle 61 PatientInnen 75 mg/kg/Woche subkutanes Immunglobulin. Im Vergleich beider Applikationsformen zeigte sich eine niedrigere Nebenwirkungsrate unter subkutaner Therapie, während dieser bei 82% der PatientInnen keine klinischen oder systemischen Nebenwirkungen auftraten. Interessanter Weise beobachteten Compagno et al. signifikant weniger Hautreaktionen bei PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz im Vergleich zu PatientInnen mit primärer, möglicherweise auf Grund des breiten Effekts der Chemotherapie auf das Immunsystem, wonach Immunzellen nur limitiert in kutanes Gewebe migrieren und eine lokale Reaktion hervorrufen können.⁴³

Hinweise auf eine gute Verträglichkeit subkutaner Immunglobuline fanden auch Kittner et al. bei 33 PatientInnen mit primärer Immundefizienz, die nach Umstellung der intravenösen auf subkutane Therapie große Zufriedenheit und weniger physische Beschwerden angaben.⁴² Auch Reiser et al. zeigten in einer Beobachtungsstudie an 307 PatientInnen mit

maligner Erkrankung und sekundärer Immundefizienz, dass Nebenwirkungen ausschließlich bei intravenöser Immunglobulin-Substitution auftraten.³³

Lediglich in einer Studie von Vacca et al. bei vergleichbarem PatientInnen-Kollektiv wurden bei drei von 46 PatientInnen Infusionsabbrüche bei subkutaner Immunglobulin-Applikation, auf Grund von Schmerzen und Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle oder ausgedehnten allergischen Hautreaktionen nach der zweiten Applikation, beschrieben. Abgesehen davon wurden größtenteils milde Nebenwirkungen wie Ödem und Erythem an der Injektionsstelle beobachtet.⁴⁷

Eine Kostenberechnung subkutan versus intravenös applizierter Immunglobuline führten Ducruet et al. durch. 25 pädiatrische PatientInnen mit primärer Immunschwäche erhielten mindestens ein Jahr intravenöse Immunglobuline und wurden bei gleichbleibender Dosierung auf eine einjährige subkutane Immunglobulin-Therapie umgestellt. Im Vergleich zeigten sich signifikant niedrigere Kosten und eine Reduktion medizinischer Ressourcen wie Pumpen und Infusionsbestecke sowie nichtmedizinischer wie Arbeitsfehlstunden der Eltern, bei subkutaner Applikation.⁵²

Auch Gerth et al. berechneten die finanzielle Auswirkung einer Umstellung ambulanter intravenöser Immunglobulin-Therapien auf häuslich durchgeführte subkutane Infusionen und stützten die Ergebnisse von Ducruet et al. Pro umgestellten Patienten/umgestellter Patientin ergibt sich eine Ersparnis von umgerechnet € 1719.- innerhalb des ersten Jahres und € 1947.- für jedes Folgejahr. 37 PatientInnen von intravenöser auf subkutane Immunglobulin-Therapie umzustellen kompensiert die Arbeitsleistung einer Vollzeit-Pflegekraft und kann dazu beitragen, den Mangel an Pflegekräften zu mildern.⁵⁴

4. 4 Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Präferenz

Aktuelle Studien untersuchten die Auswirkung einer Umstellung der ambulant durchgeführten intravenösen Immunglobulin-Therapie auf die subkutane Applikation in häuslichem Rahmen hinsichtlich Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Präferenz der PatientInnen.

In mehreren Studien konnte unter subkutaner Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden.^{43,47,50} Fast und Nyström untersuchten 12 Kinder und

Jugendliche mit primärer Immundefizienz nach Umstellung der intravenösen auf die subkutane Immunglobulin-Therapie und beobachteten neben einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen auch signifikant weniger Fehltag in der Schule und am Arbeitsplatz. Eltern wie PatientInnen bevorzugten ausnahmslos die zu Hause verabreichte subkutane Therapie.⁵¹

In einer von Ducruet et al. durchgeführten Studie wurden 25 pädiatrische PatientInnen nach einem Jahr ambulanter intravenöser Immunglobulin-Substitution auf die häusliche subkutane Therapie umgestellt. Kein Patient/keine Patientin äußerte den Wunsch, auf die intravenöse Applikation zurück zu wechseln.⁵²

Ähnliche Ergebnisse erhoben Sundin et al. an 58 PatientInnen nach Stammzelltransplantation im Alter von 0-17 Jahren. 46 PatientInnen erhielten intravenöses Immunglobulin G, 12 subkutan verabreichtes in äquivalenter Dosierung. Im Gegensatz zu 18% der intravenösen Gruppe, die häufige Krankenhaus-Termine und Schwierigkeiten bei der Anlage eines venösen Zuganges bemängelten, äußerte kein Familienmitglied aus der subkutanen Gruppe den Wunsch, auf die alternative Applikationsart umzusteigen.⁵³

Eine groß angelegte Metaanalyse von Abolhassani et al. an 1028 erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen mit primärer Immundefizienz konnte beim Vergleich der zu Hause durchgeführten subkutanen Immunglobulin-Substitution mit der ambulant verabreichten intravenösen Immunglobulin-Therapie markante Verbesserungen in Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit sowie weniger Arbeitsfehltag nach Umstellung auf subkutane Injektionen zeigen. Die Möglichkeit der selbstbestimmten und individuellen Anpassung von Frequenz und Dosierung sowie die Selbstapplikation zu Hause durch den Patienten/die Patientin, deren PartnerIn oder Eltern resultierte in einer deutlichen Präferenz für die subkutane Therapie.⁴⁴

Abolhassani et al. stützten damit die Ergebnisse von Gardulf et al., die bei pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen nach dem Wechsel auf die subkutane Applikation im häuslichen Rahmen signifikante Verbesserungen in den Bereichen mentale Gesundheit, Sozialfunktion und Vitalität sowie Behandlungszufriedenheit erhoben. Zu der verbesserten schulischen und sozialen Integration der Kinder fanden sich zusätzliche Vorteile der subkutanen Immunglobulin-Therapie in weniger Krankenhausaufenthalten und eines damit reduzierten Infektionsrisikos, Effekts auf Schule, Arbeit und soziale Aktivitäten. Zudem wurden erhöhte Unabhängigkeit, Flexibilität und Komfort unter subkutaner

Therapie berichtet. Als wichtig erwies sich für PatientInnen das Gefühl der aktiven Beteiligung und Kontrolle der Therapie, welches direkt in erhöhter Compliance und verbessertem medizinischen Outcome resultierte.¹⁸ Auch wurden bei Kindern und Jugendlichen signifikante Gewichtszunahmen beobachtet, die auf ein generell verbessertes gesundheitliches Wohlbefinden unter subkutaner Therapie schließen lassen.⁵¹

Die PatientInnen-Präferenz hinsichtlich der Applikationsart untersuchten auch Kittner et al. Antworten von 28 PatientInnen unter intravenöser Immunglobulin-Therapie wurden mit Angaben von 33 PatientInnen verglichen, deren intravenöse Therapie auf subkutane Injektionen umgestellt wurde. Während PatientInnen unter intravenöser Immunglobulin-Therapie schwere Nebenwirkungen, Mehraufwand und die Selbstpunktion fürchteten, zeigten PatientInnen nach der Umstellung keine Nebenwirkungen, weniger physische Beschwerden und emotionale Labilität und eine hohe Behandlungszufriedenheit sowie signifikant mehr Flexibilität unter subkutaner Substitution.⁴²

4. 5 Limitationen und Zusammenfassung

Limitationen der dargestellten Studien stellen die größtenteils geringe Anzahl an StudienteilnehmerInnen^{42,43,48,51-53} sowie ein retrospektives,^{52,53} nicht randomisiertes⁴⁴ oder nicht kontrolliertes Studiendesign dar.^{44,48}

Die in den Kapiteln „Serum-IgG-Wert und Infektionsrate“ und „Nebenwirkungen und Kosten“ erwähnte Studie von Gardulf et al. beschrieb einen Datenmangel bezüglich Infektionsinzidenz und -schweregrad vor Studienbeginn, eine wesentliche Voraussetzung für den Vergleich mit auftretenden Infektionen innerhalb der Studie. Zudem bestand ein möglicherweise generell erniedrigtes Risiko für systemische Nebenwirkungen, auf Grund der geforderten Voraussetzung einer Anamnese frei von Reaktionen auf intravenöse oder subkutane Immunglobulin-Präparate.⁴⁹

Darüber hinaus waren nur wenige der in die Metaanalyse von Abolhassani et al. eingeschlossenen 47 Studien randomisiert und adäquat kontrolliert. Vielfach bewarben sich PatientInnen auf Grund von Nebenwirkungen und Unzufriedenheit nach intravenöser Immunglobulin-Therapie für die subkutane Alternative, was durch erhöhte Neigung zu lokalen und systemischen Nebenwirkungen die untersuchte Nebenwirkungsrate unter subkutaner Therapie negativ beeinflusst haben könnte.⁴⁴ Da die Metaanalyse allerdings

signifikant weniger systemische Nebenwirkungen unter subkutaner Immunglobulin-Substitution zeigte sowie bessere Verträglichkeit bei PatientInnen mit vorangegangenen systemischen Reaktionen auf intravenöse Immunglobuline, dürfte dieser Einfluss vernachlässigbar sein.

Die im Kapitel „Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Präferenz“ erwähnte Studie von Sundin et al. verwendete semistrukturierte Interviews zur Erhebung der Familienpräferenzen.⁵³ Zudem bleibt unklar, ob beobachtete Präferenzen und gesundheitliche Verbesserungen von pädiatrischen PatientInnen unter subkutaner Therapie auf die veränderte Behandlungs-Modalität, den Wechsel der ambulanten auf die häusliche Therapie oder eine Kombination beider Faktoren, zurückzuführen ist.^{18,51}

Zusammenfassend zeigten aktuelle Studien im Vergleich zur intravenösen Immunglobulin-Substitution gleichwertige oder erhöhte Serum-IgG-Werte sowie äquivalente bis reduzierte Infektionsraten unter subkutaner Applikation. Serum-IgG-Werte präsentierten sich stabiler unter subkutaner Therapie und blieben auch bei langjähriger Anwendung konstant hoch. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils präsentierte sich eine Tendenz zur subkutanen Immunglobulin-Substitution. Gleichbleibende Dosierungen führten zu äquivalenten oder niedrigeren Nebenwirkungsraten unter subkutaner Applikation. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Therapiebeginn zu erwarten, nahmen jedoch innerhalb von zwei Monaten deutlich ab. Im Vergleich zur intravenösen Immunglobulin-Substitution zeigten sich die Kosten medizinischer wie nichtmedizinischer Ressourcen unter subkutaner Therapie signifikant erniedrigt.⁵²

In Bezug auf Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Präferenz fand sich in aktuellen Studien eine klare Tendenz zur subkutanen Immunglobulin-Applikation. Die PatientInnen-Präferenz für die Therapie im häuslichen Rahmen sowie die mittels vier- bis sechsmaliger Schulungseinheiten für Kinder wie Erwachsene leicht zu erlernende Infusions-Technik^{49,50,53} befürworteten die subkutane Immunglobulin-Therapie als geeignete Alternative für pädiatrische wie erwachsene PatientInnen mit Immundefizienz.¹⁸

5 Diskussion

5.1 Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen

5.1.1 Studien mit Bezug auf pädiatrische PatientInnen

Aktuelle Studien zur prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei pädiatrischen PatientInnen sind sehr selten. Praktische und ethische Bedenken, Kinder und Jugendliche in eine Studie aufzunehmen und Therapien randomisiert zu prüfen, unter dem Bewusstsein möglicher Nebenwirkungen unter Immunglobulin-Substitution, erschweren die Durchführung.²³ Dass die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline in erster Linie an erwachsenen PatientInnen nach Stammzelltransplantation untersucht wurde, ist jedoch kein Grund anzunehmen, die Verabreichung intravenöser Immunglobuline hätte keinen vorteilhaften Effekt bei pädiatrischen PatientInnen.⁵⁵

Zwei Studien, die pädiatrische PatientInnen einschlossen, erfüllten die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit. Cordonnier et al. zeigten an PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation im Vergleich unterschiedlicher Dosierungen intravenöser Immunglobuline mit Placebo keinen Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und GvHD, auch konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Ab einer Dosis von 250 mg/kg wurden jedoch signifikant mehr VOD dritten Grades beobachtet.²³ Goldstein et al. beobachteten an PatientInnen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation signifikant mehr CMV-Infektionen in der Gruppe, die keine intravenöse Immunglobulin-Prophylaxe erhielt.³⁶

Verglichen mit der Studie von Cordonnier et al. kann dieses unterschiedliche Ergebnis darauf zurückzuführen sein, dass Goldstein et al. ausschließlich Kinder und junge Erwachsene einschlossen, während der Anteil pädiatrischer PatientInnen bei Cordonnier et al. maximal 14% pro Gruppe betrug. Zudem war die Rate CMV-positiver EmpfängerInnen in der Studie von Cordonnier et al. niedrig, was das Ergebnis dieses Hochrisiko-PatientInnen-Kollektivs beeinflusst haben könnte.

Der größte protektive Effekt der Immunglobuline vor CMV-Infektionen zeigte sich in der Studie von Goldstein et al. bei PatientInnen, die prätransplantär einer Ganzkörperbestrahlung unterzogen wurden. Als Ursache wird eine hauptsächlich Kinder

betreffende konsekutive Schädigung des Thymus angenommen, die verglichen zu Erwachsenen eine niedrigere periphere T-Zell-Entwicklung aufweisen.

Da ein Anstieg von CMV-Infektionen ausschließlich bei PatientInnen ohne antivirale Prophylaxe beobachtet wurde, schätzen Goldstein et al. dennoch Ganciclovir als potentere Prophylaxe vor CMV-Erkrankungen ein, als intravenöse Immunglobuline.³⁶

5.1.2 Studien mit Bezug auf erwachsene PatientInnen

Die Literatur bezüglich der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei erwachsenen PatientInnen ist sehr heterogen.

Einige Studien beschrieben tendenziell verminderte Infektions- beziehungsweise Hospitalisierungsraten unter begonnener Immunglobulin-Therapie,^{32,33} signifikant erniedrigte Infektionsraten³⁴ oder eine signifikante Abnahme schwerer Infektionen nach Immunglobulin-Substitution bei HochrisikopatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie.³⁵ Andere Studien und Metanalysen zeigten bei PatientInnen nach Stammzelltransplantation beziehungsweise mit malignen Erkrankungen keinen Vorteil der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution auf Gesamtüberleben^{25,27,28} oder Infektionsrate.^{24,29-31}

Ein Grund für den ausbleibenden positiven Effekt der Immunglobuline könnte die uneinheitliche Empfehlung zu Frequenz und Dosierung einer prophylaktischen oder während aktiver Infektion therapeutischen Applikation intravenöser Immunglobuline darstellen. Es wurde gezeigt, dass die Halbwertszeit der Immunglobuline je nach klinischem Kontext stark variiert. Während die Halbwertszeit eines Immunglobulins bei gesunden PatientInnen ungefähr 22 Tage beträgt, ist sie bei PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation auf sechs Tage herabgesetzt. Zurückzuführen ist dies oft auf eine akute GvHD sowie den erhöhten Protein-Katabolismus, der durch Infektionen wiederum verstärkt wird.³¹ So ist es möglich, dass in beschriebener Studie von Blombery et al. bei PatientInnen nach Stammzelltransplantation während der gesamten Studiendauer inadäquate Immunglobulin-Konzentrationen erreicht wurden, wenn PatientInnen zwischen Transplantationstag -2 und +2 eine Einmaldosis intravenöser Immunglobuline von 400 mg/kg erhielten.²⁹

Auch kann die geringe Anzahl der StudienteilnehmerInnen unter Immunglobulin-Substitutionstherapie einen Einfluss auf den ausbleibenden Effekt auf das Gesamtüberleben darstellen.²⁷

Raanani et al. sehen eine mögliche Erklärung des ausbleibenden Benefits in einer multifaktoriellen Entstehung von Infektionen, die neben der Hypogammaglobulinämie bisher unbekannt weitere Faktoren beinhaltet.²⁴

5.1.3 Hypogammaglobulinämie

Die Rolle der Hypogammaglobulinämie als prädisponierender Faktor von Infektionen bleibt umstritten.

Blombery et al. beobachteten in einer Studie an PatientInnen mit multiplem Myelom keinen Unterschied der Infektionsrate zwischen PatientInnen mit physiologischen Immunglobulin-Werten vor Stammzelltransplantation und PatientInnen mit prätransplantären Serum-Immunglobulin-Werten unter 8 g/l ohne intravenöse Immunglobulin-Therapie. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass bei PatientInnen mit multiplem Myelom trotz messbarer physiologischer Immunglobulin-Werte, auf Grund beeinträchtigter zellulärer sowie humoraler Immunantwort, eine funktionelle Hypogammaglobulinämie besteht.²⁹

Gestützt wurde diese Annahme durch Ergebnisse von Paxton, Hawkins und Crispin, die in einer Studie an PatientInnen mit malignen hämatologischen Erkrankung und sekundärer Hypogammaglobulinämie ein signifikant niedrigeres Infektionsrisiko bei PatientInnen mit Serum-IgG-Werten unter 4 g/l ohne Substitution beobachteten, als bei PatientInnen mit Immunglobulin-Substitution vor Therapiebeginn. Zudem fand sich in der unbehandelten Gruppe kein Unterschied der Infektionsrate bei Serum-IgG-Werten unter 4 g/l, verglichen mit Werten über 4 g/l. Die AutorInnen vermuten derzeit unbekannt Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen und sehen den Vorteil der Immunglobulin-Therapie vor allem bei PatientInnen mit anamnestisch schweren Infektionen, ungeachtet einer eventuell sogar schweren Hypogammaglobulinämie.³²

Dem gegenüber stehen Resultate aus einer Studie von Visenti et al. an PatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie. PatientInnen mit anamnestisch schweren Infektionen zeigten signifikant niedrigere Immunglobulin-Werte als infektionsfreie. Zudem zeigte sich

bei PatientInnen mit anamnestisch schweren Infektionen ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben.³⁵

Andere Studien stützten den starken Zusammenhang zwischen Hypogammaglobulinämie und erhöhtem Infektionsrisiko beziehungsweise erniedrigtem Gesamtüberleben bei diesem PatientInnen-Kollektiv jedoch nicht.

Hensel et al. analysierten in einer retrospektiven Studie die Prävalenz infektionsbedingter Komplikationen an 187 PatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie und zeigten, dass die Krankheitsaktivität sowie vorangegangene Chemotherapien einen größeren Einfluss auf das Risiko schwerer infektionsbedingter Komplikationen haben, als die Hypogammaglobulinämie.⁵⁶

Parikh et al. verglichen in einer retrospektiven Studie das Gesamtüberleben von PatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie und Hypogammaglobulinämie (n=382) mit jenen mit physiologischen Serum-IgG-Werten (n=1103). Dabei beobachteten sie zwar zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 25% der PatientInnen eine Hypogammaglobulinämie sowie bei weiteren 25% mit derzeitigen physiologischen Serum-IgG-Werten eine sich später entwickelnde Hypogammaglobulinämie, jedoch keine Verminderung im Gesamtüberleben.⁵⁷

Somit bleibt es die Aufgabe weiterer Untersuchungen, die Risikofaktoren für Infektionen bei PatientInnen mit supprimiertem Immunsystem zu identifizieren.³²

5.1.4 Veno-occlusive Disease

Weitere Untersuchungen bedarf auch die Analyse potenzieller Risikofaktoren für das gehäufte Auftreten von VOD unter Immunglobulin-Substitution.

Als Ursache für die Erkrankung, die sich als Hepatomegalie, Ikterus, Aszites und schlussendlich Zeichen einer Lebererkrankung im Endstadium manifestiert, wird bei Verabreichung von vor allem hochdosierten Immunglobulinen (1 - 2 g/kg⁵⁸) die durch Infusion konzentrierter Immunglobulin-Lösungen induzierte Hyperviskosität mit konsekutiver Embolie vermutet. Auch scheint der durch Immunglobuline getriggerte Effekt der zirkulierenden Zytokine (allen voran Tumornekrosefaktor alpha [TNF- α]) zu einer endothelialen Schädigung zu führen, die eine Obliteration hepatischer Venolen und

Sinusoide zur Folge hat. Der so intrahepatisch entstehende portale Hypertonus bedingt die Zerstörung von Hepatozyten, die zur typischen VOD-assoziierten Klinik führt.⁵⁹

Metaanalysen zeigten signifikant mehr VOD-Fälle nach intravenöser Immunglobulin-Therapie^{24,25} und stützen Ergebnisse einer Studie von Cordonnier et al., die bei Erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation signifikant erhöhte VOD dritten Grades bei intravenösen Immunglobulin-Gaben ab Dosen von 250 mg/kg beschrieb.²³

Hinweise auf eine Häufung von VOD unter hochdosierter Immunglobulin-Therapie fanden bereits Wolff et al. 1993 in einer unverblindeten, randomisierten Studie. 82 PatientInnen nach autologer Stammzelltransplantation oder myelosuppressiver Therapie erhielten während neutropenischer Phasen prophylaktisch wöchentlich 500 mg/kg intravenöse Immunglobuline. Im Vergleich zur nicht substituierten Kontrollgruppe (n=88) zeigte sich kein Benefit hinsichtlich Infektionsinzidenz, jedoch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben der Kontrollgruppe, auf Grund vermehrter VOD-Fälle nach Immunglobulin-Substitution, wenngleich die AutorInnen einen Zusammenhang anzweifelten.⁶⁰

Auch Klaesson et al. untersuchten den Zusammenhang erhöhter Mortalität durch VOD unter hochdosierter intravenöser Immunglobulin-Therapie in einer 1995 veröffentlichten, nicht randomisierten Studie an erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen. 45 PatientInnen nach Knochenmarkstransplantation erhielten präventiv einmal wöchentlich 500 mg/kg IVIG von Transplantationstag -7 bis +90. Verglichen mit der Gruppe ohne Immunglobulin-Therapie (n=53) zeigte sich kein Unterschied in Infektionsinzidenz und GvHD, jedoch ein signifikant erhöhtes Vorkommen fataler VOD in der Immunglobulin-substituierten Gruppe.⁵⁹

Howell et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation hingegen keine signifikant erhöhte VOD-Inzidenz bei prophylaktischer Gabe intravenöser Immunglobuline.³¹

5.1.5 Guidelines-Empfehlungen für erwachsene PatientInnen

Die Guidelines-Empfehlungen zur Indikation einer Immunglobulin-Therapie für Erwachsene sind uneinheitlich.

Guidelines für Erwachsene raten von einer routinemäßigen Immunglobulin-Substitution zur Infektionsprophylaxe bei PatientInnen mit Non-Hodgkin-Lymphom, multiplem Myelom, chronisch lymphatischer Leukämie oder anderen malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen ab,⁶¹⁻⁶³ empfehlen sie jedoch im Falle rezidivierender oder schwerer Infektionen (durch eingekapselte Bakterien) mit zusätzlicher Hypogammaglobulinämie,^{39,61-65} ohne Ansprechen auf eine vorangegangene orale Antibiotikatherapie oder bei einer ausgebliebenen Serum-Antikörperantwort nach einer unkonjugierten Pneumokokken- oder anderen Polysaccharid-Impfung. Andere raten erst bei Vorhandensein von jährlich mindestens drei schweren bakteriellen Infektionen zu einer Infektionsprophylaxe mittels Immunglobulinen.⁶⁶ Nicht empfohlen wird die Verabreichung intravenöser Immunglobuline nach autologer Knochenmarkstransplantation.⁶⁴

Weitestgehend konkordant präsentieren sich Guidelines-Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung. Empfohlen werden 400 mg/kg intravenöse Immunglobuline alle drei bis vier Wochen,^{39,64,65} mit dem Ziel den durchschnittlichen Serum-IgG-Wert über 6 g/l^{40,65} beziehungsweise zumindest an der unteren Grenze des altersspezifischen Referenzwertes zu halten.⁶⁴ Bundesärztekammer und Europäische Arzneimittel-Agentur empfehlen 200 - 400 mg/kg intravenöse Immunglobuline alle drei bis vier Wochen, wobei sich die Dosierung auf Grund der Gewichtsadaptierung auf Erwachsene wie pädiatrische PatientInnen bezieht.^{40,67}

5.2 Subkutane versus intravenöse Applikation von Immunglobulinen

5.2.1 Serum-IgG-Wert

Ergebnisse aktueller Studien zeigten die subkutane Applikation als gleichwertige bis überlegene Alternative zur intravenösen Immunglobulin-Therapie. Infektionsraten präsentierten sich äquivalent bis vermindert, bei höheren und stabilen Serum-IgG-Werten auch nach langjähriger Anwendung.⁴⁹

Als Ursache für die erhöhten Immunglobulin-Werte unter subkutaner Applikation werden die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Applikationsmodalitäten vermutet. Die wesentlich schnellere systemische Verteilung des Immunglobulin G bei intravenöser Infusion resultiert 15 Minuten nach Verabreichung in einem IgG-Peak, der in den folgenden 48 Stunden deutlich abfällt, wenn sich das Immunglobulin G in den extrazellulären Raum verteilt. Mit einer Halbwertszeit von 36 ± 11 Tagen⁶⁸ und einer Infusionsfrequenz von 21 - 28 Tagen sind beständige Serum-IgG-Konzentrationen schwer zu erhalten. Die langsame Immunglobulin-Freisetzung aus dem Injektionsdepot bei subkutaner Applikation und ein IgG-Peak vier bis sechs Tage nach Injektion, resultieren hingegen bei empfohlener wöchentlicher Therapie in höheren, stabilen und damit physiologischen Serum-IgG-Werten.⁴⁴

Studien zeigten zudem bei gleicher Dosierung äquivalente bis niedrigere Nebenwirkungsraten unter subkutaner Immunglobulin-Therapie.

Als Trigger hinter den weitgehend unbekanntem Mechanismen der Entstehung häufig beobachteter Nebenwirkungen wie Kopfschmerz unter intravenöser Immunglobulin-Therapie, werden die für intravenös verabreichte Immunglobuline typischen unphysiologisch hohen Serum-IgG-Werte vermutet,¹⁸ die mittels subkutaner Applikation umgangen werden können.⁴⁴

5.2.2 Nebenwirkungen und Kosten

Häufig fanden sich innerhalb der ersten zehn Wochen nach Beginn der subkutanen Therapie lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung und Überwärmung an der Injektionsstelle.

Derartige Reaktionen sind auf Grund des großen injizierten Volumens hochkonzentrierter Immunglobuline zu erwarten, bilden sich zumeist innerhalb 24 Stunden nach Injektion zurück und nehmen in den folgenden Wochen deutlich an Inzidenz und Schwere ab.^{43,51} Es scheint, das lokale Gewebe „gewöhnt“ sich an die wiederholten Infusionen, was in weniger Inflamationsprozessen resultiert. Daher raten Gardulf et al. die Infusionsseite nicht wöchentlich zu wechseln, sondern PatientInnen stattdessen über zu erwartende lokale Reaktionen, die sich mit Dauer der Behandlung verringern werden, aufzuklären und die Compliance dadurch zu erhöhen.⁴⁹

Bevorzugte Injektionsareale waren in den publizierten Studien subkutanes Gewebe an Abdomen, mit Oberschenkel und Gesäß als Alternative.^{47,50,51}

Im Vergleich zur intravenösen Immunglobulin-Substitution sind die Kosten medizinischer Ressourcen sowie nichtmedizinischer, wie Arbeitsfehlstunden der Eltern, unter subkutaner Therapie signifikant erniedrigt.

Ein Grund hierfür liegt neben der Ersparnis von Pumpen und Infusionsbestecken wahrscheinlich in der Anzahl der Kontrolluntersuchungen, die einmal monatlich bei intravenöser Therapie, hingegen alle vier bis sechs Monate bei subkutaner durchgeführt werden.⁵²

5.2.3 Limitationen

Gemessen an den GRADE-Kriterien, einem System zur Einschätzung von Qualität und Evidenz in Übersichtsarbeiten und Leitlinien,⁶⁹ verfügen aktuelle Studien zum Thema subkutane versus intravenöse Immunglobulin-Applikation überwiegend über moderate bis niedrige Evidenz.

Neben den beschriebenen Einschränkungen (geringe Anzahl an StudienteilnehmerInnen sowie retrospektives, nicht randomisiertes oder nicht kontrolliertes Studiendesign) ist die Studienevidenz vor allem auf Grund der fehlenden Verblindung der Anwendungsmodalitäten limitiert. Ein verblindetes Design ist allerdings heute in diesen PatientInnen-Kollektiven aus vielen Gründen nicht realisierbar.

Eine geeignete Alternative könnte eine prospektive, internationale Register-Studie darstellen, die neben dem Einschluss einer repräsentativen Anzahl an StudienteilnehmerInnen, auch die Möglichkeit der Analyse unterschiedlicher Dosierungen bietet.⁴⁶

Lingman-Framme und Fasth zeigten zudem in einem evidenzbasierten Review die hohe Präsenz von Pharmafirmen hinter veröffentlichten Studien: 19 der eingeschlossenen 25 Studien wurden durch Zuschüsse aus der Pharmaindustrie gesponsert oder in Auftrag gegeben, mit dem Ziel, Genehmigungen für subkutane Präparate zu erhalten.

Darunter auch die in diese Arbeit eingeschlossenen und diskutierten Studien von Chapel et al., Fasth und Nystrom und Kittner et al.^{41,42,51} sowie Gardulf et al. und Hoffmann et al.,^{49,50}

welche von Baxter International Inc. beziehungsweise CSL Behring finanzielle Unterstützung erhielten.⁴⁶

Die subkutane Applikation präsentierte sich auf Grund gleichwertiger oder erhöhter Serum-IgG-Werte, äquivalenter bis reduzierter Infektionsraten bei äquivalenter oder niedrigeren Nebenwirkungsraten, als geeignete Alternative zur intravenösen Immunglobulin-Substitution bei pädiatrischen wie erwachsenen PatientInnen. Zu beantworten bleibt hierbei die Frage nach der adäquaten Dosierung bei einem Wechsel von intravenöser auf subkutane Immunglobulin-Substitution.⁴⁶

Auf Grund unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften empfahl die U.S. Food and Drug Administration bei einem Wechsel von subkutaner zu intravenöser Applikation anfänglich ein Dosierungsverhältnis von 1.53:1, die 2015 auf Basis aktueller Daten auf 1.37:1 reduziert wurde.^{70,71} Innerhalb der Europäischen Union hingegen wurde ein Dosisverhältnis von 1:1 empfohlen, welches in den untersuchten Studien der vorliegenden Arbeit am häufigsten zur Anwendung kam.^{41,43,49,51}

Krishnarajah et al. untersuchten in einer retrospektiven Longitudinalstudie praktisch angewandte Dosierungsverhältnisse bei der Umstellung intravenöser Immunglobulin-Therapien auf Hizentra, ein 20%iges subkutanes Immunglobulin-Präparat. Dabei zeigte sich ein Verhältnis von 1:1.14 innerhalb der ersten zwei Monate, 1:1.09 in den Monaten 2-4 und 1:1.05 in den Folgemonaten als klinisch etabliert. Das Dosierungsverhältnis bei PatientInnen unter acht Jahren präsentierten sich ähnlich: 1:1.15 in den Monaten 0-2, 1:1.09 in den Monaten 2-4, 1:1.06 in den Monaten 4-6 und 1:1.07 bis Monat 8.⁷⁰

Dies entspricht weitgehend der europäischen Empfehlung von einem 1:1 Dosisverhältnis und Ergebnissen eines Reviews von Lingman-Framme und Fasth, wonach vorrangig eine 1:1 Dosierung gewählt und diese bei Anzeichen von Infektionen erhöht wurde.

Eindeutige Empfehlungen sind jedoch ausständig. Weitere Untersuchungen werden benötigt, um eine geeignete Berechnungsmethode beim Wechsel auf die subkutane Immunglobulin-Substitution zu etablieren und Kosten, Injektionszeit und damit verbundene Unannehmlichkeiten für PatientInnen so gering wie möglich zu halten.⁴⁶

6 Schlussfolgerung

Die Empfehlungen zur prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen basiert vorrangig auf Untersuchungen an Erwachsenen. Die derzeitige Datenlage erlaubt es daher nicht die Frage eines möglichen Vorteils der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen zu beantworten.

Die einzigen beiden Studien, welche pädiatrische PatientInnen einschlossen, sprachen sich konkordant zur Mehrheit Erwachsenen-bezogener Studien und Metaanalysen gegen eine prophylaktische Verabreichung intravenöser Immunglobuline an PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation aus. Obwohl einzelne Studien einen Benefit berichteten, wirft der gezeigte mangelnde Effekt auf Mortalität und Infektionsrate sowie das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen, erhöhter VOD-Raten und erhöhte Kosten bei limitierter Verfügbarkeit ein kritisches Licht auf die in 68% der Zentren²⁶ durchgeführte gängige Praxis der prophylaktischen Immunglobulin-Substitution.

Auch Guidelines raten von einer routinemäßigen Gabe bei erwachsenen wie pädiatrischen PatientInnen mit malignen hämato-/onkologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation zur Infektionsprävention ab.

Erwogen werden kann sie im Falle schwerer oder rezidivierender Infektionen oder Hypogammaglobulinämie, deren Rolle an der Entstehung von Infektionen jedoch umstritten bleibt und weiterer Untersuchungen bedarf.

Zudem fanden sich in den hier analysierten Studien signifikant mehr Fälle von VOD unter intravenöser Immunglobulin-Therapie. Weitere Studien werden benötigt, um das potenziell erhöhte Risiko für eine VOD in diesem Kontext zu eruieren.

Eine Aussage über die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Anwendungsmodalität lässt sich auf Grund der stark limitierten Literatur zu PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz nur anhand Untersuchungen an primärer Immundefizienz treffen, wenngleich angenommen wird, dass sich diese zumindest hinsichtlich Sicherheit und Präferenz nicht von PatientInnen mit sekundärer Immundefizienz unterscheiden.⁴⁶

Im Vergleich subkutane versus intravenöse Immunglobulin-Substitution präsentierte sich die subkutane Applikation als geeignete Alternative für pädiatrische wie erwachsene PatientInnen. Es zeigten sich gleichwertige oder erhöhte Serum-IgG-Werte sowie äquivalente bis reduzierte Infektionsraten unter subkutaner Applikation. Gleichbleibende Dosierungen führten zu äquivalenten oder niedrigeren Nebenwirkungsraten, Kosten medizinischer wie nichtmedizinischer Ressourcen waren unter subkutaner Therapie signifikant erniedrigt. Zudem zeigten PatientInnen eine klare Präferenz für die subkutane Applikation, deren Anwendung mittels weniger Schulungseinheiten suffizient erlernt werden konnte.

Die Frage nach dem optimalen Dosisverhältnis im Falle eines Wechsels auf die subkutane Applikation muss derzeit noch unbeantwortet bleiben.

7 Literaturverzeichnis

1. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016.
2. Blum H, Müller-Wieland D, eds. *Klinische Pathophysiologie*. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
3. Niemeyer C, Eggert A, eds. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 2nd ed. Deutschland: Springer Verlag GmbH; 2018.
4. Matzdorff A, Fritze D. Hämatologie. In: Bob A, Bob K, eds. *Duale Reihe. Innere Medizin*. 3rd ed. Georg Thieme Verlag KG; 2013:1143-1270.
5. European Medicines Agency. Blincyto. Blinatumomab. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>. Updated 2018. Accessed December 7, 2018.
6. Hiddemann W, Bartram C, eds. *Die Onkologie. Teil 2: Spezieller Teil. Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien*. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
7. Hübner J, ed. *Onkologie interdisziplinär. Evidenzbasiert, integrativ, patientenzentriert*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2014.
8. Laguna P, Golebiowska-Staroszczyk S, Trzaska M, Grabarczyk M, Matysiak M. Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):153-9. doi: 10.17219/acem/28626.
9. Hoth M, Wischmeyer E. Immunsystem. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et al, eds. *Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017:201-232.
10. Löffler G, Schölmerich J. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008:381-397.
11. Pries A, Zakrewicz A. Abwehr und Immunität. In: Speckmann E, Hescheler J, Köhling R, eds. *Physiologie*. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2013:335-376.

12. Voll R, Baenkler H. Das Immunsystem - Aufbau und Funktion. In: Bob A, Bob, K., eds. Duale Reihe. Innere Medizin. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013:1317-1324.
13. Kaveri S. Advances in the treatment of primary and secondary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Jul;13 Suppl 2: S51-2. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360c98d.
14. Siegenthaler W, Blum H. Klinische Pathophysiologie. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006:114-118.
15. Statistik Austria. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html. Updated 2018. Accessed October 10, 2018.
16. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, et al. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014 Oct;40(10):1536-44. doi: 10.1007/s00134-014-3389-2.
17. Forsythe A, Christian R. Effectiveness of prophylactic intravenous immunoglobulins in preventing infection in pediatric oncology patients: A systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2016 Dec;14(12):48-55. doi: 10.11124/JBISRIR-2016-003224.
18. Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Oct;114(4):936-42. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.053.
19. Graham-Pole J, Camitta B, Casper J, et al. Intravenous immunoglobulin may lessen all forms of infection in patients receiving allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Bone Marrow Transplant.* 1988 Nov;3(6):559-66.

20. Winston DJ, Ho WG, et al. Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1987 Jan;106(1):12-8.
21. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990 Sep 13;323(11):705-12. doi: 10.1056/NEJM199009133231103.
22. Bass EB, Powe NR, Goodman SN, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: A meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1993 Sep;12(3):273-82.
23. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 1;139(1):8-18.
24. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):770-81. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8450.
25. Ahn H, Tay J, Shea B, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2018 May 16. doi: 10.1111/trf.14656.
26. Abdel-Azim H, Balian C, Tewari P, et al. A survey of infectious disease clinical practices among pediatric blood and marrow transplant programs in the united states. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Apr;62(4):731-5. doi: 10.1002/pbc.25355.
27. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, et al. Immunoglobulin substitution in patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015 Sep;140(19): e201-6. doi: 10.1055/s-0041-102631.
28. Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, et al. Prophylactic i.v. igs in patients with a high risk for CMV after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Aug;44(3):185-92. doi: 10.1038/bmt.2008.435.

29. Blombery P, Prince HM, Worth LJ, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. *Ann Hematol.* 2011 Oct;90(10):1167-72. doi: 10.1007/s00277-011-1275-3.
30. Park S, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Kim K. Incidence of infection according to intravenous immunoglobulin use in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with multiple myeloma. *Transpl Infect Dis.* 2015 Oct;17(5):679-87. doi: 10.1111/tid.12424.
31. Howell JE, Gulbis AM, Champlin RE, Qazilbash MH. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol.* 2012 Feb;87(2):172-4. doi: 10.1002/ajh.22229.
32. Paxton L, Hawkins C, Crispin P. Selecting haematological malignancy patients for intravenous immunoglobulin. *Intern Med J.* 2016 Oct;46(10):1216-1218. doi: 10.1111/imj.13205.
33. Reiser M, Borte M, Huscher D, et al. Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study. *Eur J Haematol.* 2017 Aug;99(2):169-177. doi: 10.1111/ejh.12900.
34. Khalafallah A, Maiwald M, Cox A, et al. Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010 Apr 20;2(1): e2010005. doi: 10.4084/MJHID.2010.005.
35. Visentin A, Compagno N, Cinetto F, et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica.* 2015 Dec;100(12): e515-8. doi: 10.3324/haematol.2015.126763.

36. Goldstein G, Rutenberg TF, Mendelovich SL, et al. The role of immunoglobulin prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7). doi: 10.1002/pbc.26420.
37. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Jun 29. pii: S1684-1182(17)30107-X. doi: 10.1016/j.jmii.2017.06.005.
38. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143-238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
39. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007 Apr;21(2 Suppl 1): S9-56. doi: 10.1016/j.tmr.2007.01.001.
40. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219036.pdf. Updated 2016. Accessed July 30, 2018.
41. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000 Mar;20(2):94-100.
42. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, et al. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol*. 2006 Jul;26(4):400-5. doi: 10.1007/s10875-006-9031-5.
43. Compagno N, Cinetto F, Semenzato G, Agostini C. Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia:

A single-center experience in 61 patients. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):1101-6. doi: 10.3324/haematol.2013.101261.

44. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*. 2012 Dec;32(6):1180-92. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1.

45. Abghari PF, Poowuttikul P, Secord E. Pneumococcal antibody titers: A comparison of patients receiving intravenous immunoglobulin versus subcutaneous immunoglobulin. *Glob Pediatr Health* .2017 Feb 21;4:1-6. doi: 10.1177/2333794X16689639.

46. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs*. 2013 Aug;73(12):1307-19. doi: 10.1007/s40265-013-0094-3.

47. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: A randomized trial. *Clin Immunol*. 2018 Jun;191:110-115. doi: 10.1016/j.clim.2017.11.014.

48. Spadaro G, Pecoraro A, De Renzo A, Della Pepa R, Genovese A. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2016 May;166-167:103-4. doi: 10.1016/j.clim.2016.04.001

49. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*. 2006 Mar;26(2):177-85. doi: 10.1007/s10875-006-9002-x.

50. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*. 2010 Jun 28;15(6):238-45.

51. Fasth A, Nystrom J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr.* 2007 Oct;96(10):1474-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00485.x.
52. Ducruet T, Levasseur M, Levasseur MC, et al. Pharmacoeconomic advantages of subcutaneous versus intravenous immunoglobulin treatment in a canadian pediatric center. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):585-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.022
53. Sundin M, Nordin K, Jostemyr Y, Winiarski J. Subcutaneous IgG replacement after pediatric SCT. *Pediatr Transplant.* 2012 Dec;16(8):866-71. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01783.x.
54. Gerth WC, Betschel SD, Zbrozek AS. Implications to payers of switch from hospital-based intravenous immunoglobulin to home-based subcutaneous immunoglobulin therapy in patients with primary and secondary immunodeficiencies in canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 May 7;10(1):23. doi: 10.1186/1710-1492-10-23.
55. Azik F, Bayram C, Erkocoglu M, et al. Comparison of prophylactic use of intravenous immunoglobulin versus pentaglobin(R) in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2016 Mar;20(2):276-83. doi: 10.1111/petr.12636.
56. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, et al. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003 Aug;122(4):600-6.
57. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer.* 2015 Sep 1;121(17):2883-91. doi: 10.1002/cncr.29438.
58. Wong M. What has happened in the last 50 years in immunology. *J Paediatr Child Health.* 2015 Feb;51(2):135-9. doi: 10.1111/jpc.12834. (
59. Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, et al. Does high-dose intravenous immune globulin treatment after bone marrow transplantation increase mortality in veno-occlusive disease of the liver? *Transplantation.* 1995 Dec 15;60(11):1225-30.

60. Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med.* 1993 Jun 15;118(12):937-42.
61. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015 Oct;100(10):1254-66. doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
62. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5: v78-84. doi: 10.1093/annonc/mdv303.
63. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018 Mar 14. pii: blood-2017-09-806398. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
64. Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use: Update to second edition. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>. Updated 2011. Accessed August 19, 2018.
65. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012 Dec;159(5):541-64. doi: 10.1111/bjh.12067.
66. Baden LR, Swaminathan S, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jul;14(7):882-913.
67. Bundesärztekammer. Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Available from:

https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf. Updated 2014. Accessed August 19, 2018.

68. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: A systematic review. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):813-27. doi: 10.1592/phco.26.6.813.

69. Langer G, Meerpohl J, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-leitlinien. GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-findings-Tabellen. Available from: [https://zefq-journal.com/article/S1865-9217\(12\)00131-6/pdf](https://zefq-journal.com/article/S1865-9217(12)00131-6/pdf). Updated 2012. Accessed December 12, 2018.

70. Krishnarajah G, Lehmann JK, Ellman B, et al. Evaluating dose ratio of subcutaneous to intravenous immunoglobulin therapy among patients with primary immunodeficiency disease switching to 20% subcutaneous immunoglobulin therapy. *Am J Manag Care*. 2016 Oct;22(15 Suppl): s475-s481.

71. U.S. Food and Drug Administration. Package Insert Hizentra. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM203150.pdf>. Updated 2018. Accessed November 9, 2018.