

# Inter Medical Report

**Kürzere Infusionszeit, weniger Infusionsvolumen und gute Verträglichkeit**

## Neues subkutanes Immunglobulin vereinfacht Therapie von Immundefekten

**FRANKFURT – Ab Juli ist es auch hier erhältlich: Das erste in Europa zugelassene 20%ige Immunglobulin zur subkutanen Verabreichung bei primären und sekundären Immundefekten (IgPro20, Hizentra® von CSL Behring). Durch die hohe Konzentration des polyvalenten Immunglobulins verringert sich das Infusionsvolumen, somit kann die Infusionszeit um bis zu 30 % verkürzt werden.**

Seit den 1950er-Jahren wird die Substitutionstherapie von Immunglobulinen eingesetzt. Der therapeutische Nutzen gilt bei der Behandlung primärer und sekundärer Immundefekte mit Antikörpermangel als gesichert.<sup>1</sup>

Während zunächst die Immunglobuline intramuskulär appliziert wurden, konnte die Therapie durch die Einführung der intravenösen Darreichungsform (IVIG, Intravenöse Immunglobuline) in den 1980er-Jahren deutlich optimiert werden. Nachteile der intramuskulären Injektion waren Schmerzen an der Injektionsstelle und dadurch die Beschränkung auf kleine Injektionsvolumen, sodass nur relativ niedrige IgG-Spiegel erzielt wurden. Der Infektionsschutz war nicht zufriedenstellend. Bei der IVIG-Therapie liegt die Substitutionsdosis höher, sodass als Zielwert der Therapie ein IgG-Talspiegel von 6 bis 9 g/l gilt. Die Häufigkeit und Schwere von Infektionen kann dadurch stärker reduziert werden. Üblicherweise werden 400 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen verabreicht. Al-

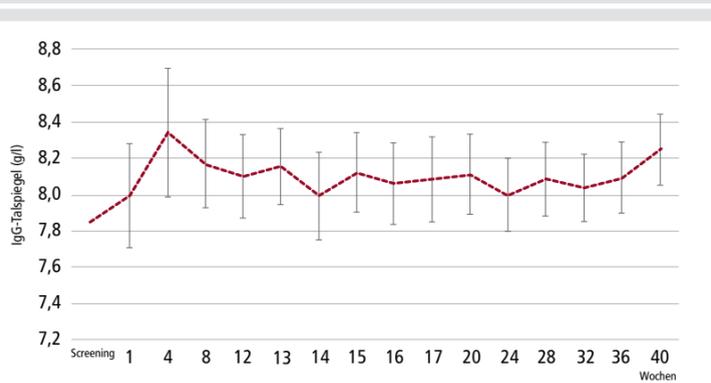
erdings sind mehrstündige Infusionen in einer Arztpraxis oder einer Klinik erforderlich. Von der Einführung der subkutanen Therapie profitieren besonders Patienten mit problematischem Venenzugang wie beispielsweise Kleinkinder.

Die Behandlung mit subkutanen Immunglobulinen ist für die Patienten beziehungsweise für deren Eltern weniger aufwendig, was die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert.<sup>2</sup> Die Infusionstherapie kann einmal wöchentlich zu Hause angewandt werden, wobei die Applikation in den Oberschenkel oder Unterbauch nach Schulung durch den Arzt leicht durchzuführen ist.

### Bessere Akzeptanz bei SCIG-Therapie

Entsprechend der monatlichen Dosierung der IVIG-Therapie von 400 mg/kg Körpergewicht gibt man bei der SCIG-Therapie in der Regel 100 mg/kg Körpergewicht wöchentlich. Ziel ist es, IgG-Talspiegel von 6 bis 9 g/l zu erzielen. Neben der patientenfreundlichen Anwendung hat die subkutane Therapie auch

### Gleichmäßige IgG-Serumspiegel unter IgPro20



Quelle: Xxxxxx Xxxxxxxxxxxxxxxxxx

MT-Grafik

Unter der Therapie mit IgPro20 blieb der IgG-Talspiegel konstant bei durchschnittlich 8,1 g/l.<sup>10</sup>

Vorteile in Bezug auf die Verträglichkeit. Die Therapie ist mit weniger systemischen Nebenwirkungen assoziiert,<sup>3,4</sup> man erzielt gleichmäßig hohe IgG-Serumspiegel<sup>5,6,7</sup> und damit einen kontinuierlichen Schutz vor Infektionen. Zudem können die Behandlungskosten reduziert werden.

In Deutschland werden die intravenöse und subkutane Substitutionstherapie gleichermaßen eingesetzt.<sup>8</sup> Während bisher bei neu diagnostizierten primären Immundefekten zunächst intravenös behandelt und erst bei normalem IgG-Serumspiegel auf subkutane Therapie umgestellt wurde, zeigen neuere Studien auch Vorteile, wenn gleich zu Therapie-

beginn subkutan behandelt wird.<sup>2,3</sup> Die SCIG-Therapie gilt hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit als gleichwertig gegenüber der intravenösen Substitution.<sup>9</sup>

Mit der EU-weiten Zulassung von IgPro20 (Hizentra®) im April dieses Jahres steht erstmals ein 20%iges SCIG zur Verfügung. Es ist die höchste IgG-Konzentration, die in Europa für die SCIG-Therapie eingesetzt werden kann.

### Vorteile bei 20%iger SCIG-Substitution

Durch die höhere Konzentration kann das Infusionsvolumen im Vergleich zu herkömmlichen 16%igen Therapieoptionen reduziert werden. Damit und auch aufgrund der höchsten zugelassenen Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/ Stunde/Infusionsstelle verkürzt sich auch die Infusionszeit um bis zu 30 %, was für die Patienten ein großer Vorteil ist, ganz besonders, wenn hohe Dosen gegeben werden müssen.

Anwenderfreundlich wird das Produkt auch durch die Stabilisierung mit L-Prolin, einer im Körper vorkommenden Aminosäure. Im Gegensatz zu den bislang verwendeten Glycinen, die eine Lagerung im Kühlschrank verlangen, kann IgPro20 bis zu 24 Monate bei Raumtemperatur gelagert werden. Man braucht keine Kühltasche auf Reisen und muss das Produkt vor der Anwendung nicht erst auf Raumtemperatur erwärmen.

Die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und die problemlose Umstellung (dosisäquivalent) auf die höherprozentige SCIG-Verabreichung konnten in einer europäischen Multicenterstudie der Phase III belegt werden.<sup>10</sup>

Alle Teilnehmer der Studie wurden vor Beginn mindestens sechs Monate entweder subkutan oder

intravenös behandelt. Nach der 12-wöchigen Wash-in-/Wash-out-Phase folgte ein 28-wöchiger Beobachtungszeitraum. Die Therapie wurde dosisäquivalent zum früher applizierten Immunglobulin einmal pro Woche zu Hause mit IgPro20 durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen vergleichbarer IgG-Talspiegel wie unter der vorherigen Therapie. Bei den mit IgPro20 behandelten Patienten wurden stabile Talspiegel gemessen von durchschnittlich 8,1 g/l. Bei den zuvor angewandten Therapien wurden im Schnitt IgG-Talspiegel von 7,49 g/l erzielt. Während die Talspiegel durch die Umstellung von IVIG- auf SCIG-Therapie um 17,7 % von 6,78 g/l auf 7,98 g/l anstiegen, blieben die Talspiegel bei zuvor mit SCIG behandelten Patienten mit 8,43 g/l im Vergleich zu 8,27 g/l relativ gleich. Damit war das primäre Endziel erreicht.

Bei den sekundären Endzielen ging es insbesondere darum, schwerwiegende bakterielle Infektionen zu verhindern und die Infektionsrate insgesamt zurückzudrängen. Auch diese Vorgaben wurden erreicht. Es traten keine akuten schweren bakteriellen Infektionen im Beobachtungszeitraum auf. Die jährliche Rate der übrigen Infektionen von 5,18 Infektionen pro Patient/Jahr belegt die Effizienz der Therapie.

**Primäre Immundefekte werden häufig zu spät erkannt**

## Einfache Blutuntersuchung ermöglicht die frühe Diagnose

**FRANKFURT – Angeborene oder primäre Immundefekte werden häufig erst sehr spät diagnostiziert, weil sie selten vorkommen und typische Warnzeichen übersehen werden. Durch eine frühe Behandlung lassen sich irreversible Schäden verhindern. Ärzte aller Fachrichtungen sollten bei rezidivierenden Infektionen immer an die Möglichkeit eines Immundefektes denken.**

Bei folgenden Kriterien könnte ein primärer Immundefekt vorliegen<sup>1</sup>:

- Positive Familienanamnese für angeborene Immundefekte

- Acht oder mehr eitrig Otitiden pro Jahr
- Zwei oder mehr schwere Sinusitiden pro Jahr
- Zwei oder mehr Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Antibiotische Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt
- Impfkomplikationen bei Lebendimpfungen (insbesondere BCG und Polio nach Sabin)
- Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle
- Rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
- Zwei oder mehr viszerale Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, Sepsis)

- Persistierende Candida-Infektionen an Haut oder Schleimhaut jenseits des ersten Lebensjahres
  - Chronische Graft-vs.-Host-Reaktion (z.B. unklare Erytheme bei kleinen Säuglingen)
  - (Rezidivierende) systemische Infektionen mit atypischen Mykobakterien
- Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt kann ein kostengünstiges Screening durchgeführt werden. Dazu genügt ein Blutbild mit einer differenzierten quantitativen Bestimmung von IgG, IgM und IgA. Darüber hinaus kann die spezifische Antikörperantwort auf Vakzine, eine IgG-Subklassen-Analyse sowie ein Komplement-Screening weitere Hinweise geben.

### Fazit für die Praxis

Die seit April in Europa zugelassene Therapie der primären und sekundären Immundefekte mit IgPro20 (Hizentra®) ist eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsalternative zu bislang angewandten IVIG- oder niedriger konzentrierten SCIG-Präparaten. Vorteile der 20%igen SCIG-Therapie sind das geringere Infusionsvolumen und die kürzere Infusionsdauer. Durch die Stabilisierung mit L-Prolin ist eine Lagerung bei Raumtemperatur über die gesamte Laufzeit möglich. Die IgPro20-Lösung kann direkt ohne Vorbereitung appliziert werden.

<sup>1</sup> Wahn V, Bernuth H, 2009, Laboratoriums Medizin 33: 179–187

<sup>2</sup> Gardulf A et al., J Allergy Clin Immunol 2004; 114(4): 936–942

<sup>3</sup> Gardulf A, Biodrugs 2007; 21(2): 105–116

<sup>4</sup> Misbah S et al., Clin Exp Immunol 2009; 158(Suppl 1): 51–59

<sup>5</sup> Berger M, Clin Immunol 2004; 112(1): 1–7

<sup>6</sup> Gardulf et al., Lancet 1991; 338(8760): 162–166

<sup>7</sup> Ochs et al., J Clin Immunol 2006; 26(3): 265–273

<sup>8</sup> Gathmann B et al., ESID Registry Working Party, Clin Exp Immunol 2009; 157(Suppl 1): 3–11

<sup>9</sup> Chapel HM et al., J Clin Immunol 2000; 20: 94–100

<sup>10</sup> Jolles et al. Posterpräsentation ESID 2010