

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

Markennamen: USA Bivigam; Carimune NF; Cuvitru; Flebogamma DIF; GamaSTAN S/D; Gammagard; Gammagard S/D Less IgA; Gammagard S/D [DSC]; Gammaked; Gammaplex; Gamunex-C; Hizentra; Hyqvia; Octagam; Privigen

Markennamen: Kanada Cuvitru; Gamastan S/D; Gammagard Liquid; Gammagard S/D; Gamunex; Hizentra; IGIVnex; Octagam 10%; Panzyga; Privigen

Kernpunkte

- IVIG ist kein Wundermittel – es ist eine Behandlung, die nur unter ärztlicher Aufsicht bei wiederkehrenden, schweren Infektionen eingesetzt wird
- Es ist teuer und schwer erhältlich
- Es kann schwere Nebenwirkungen haben (siehe unten)
- Es ist gut für einige Patienten, die MW haben

Einleitung

Morbus Waldenström (MW) ist ein Non-Hodgkin-Lymphom und Krebs des Immunsystems, der durch einen hohen IgM-Spiegel im Blut und MW-Zellen (auch lymphoplasmatische Zellen genannt) im Knochenmark definiert wird. Es gibt fünf grundlegende Immunglobuline (Ig) oder Antikörper. Diese Eiweißstrukturen sollen dem Körper helfen, Infektionen zu bekämpfen: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Viele MW-Patienten haben niedrige Werte bei den „unbeteiligten“ Immunglobulinen IgA und IgG, die trotz Behandlung der Krankheit bestehen bleiben. Diese niedrigen Immunglobulinspiegel führen nicht systematisch zu wiederholten, schweren Infektionen, aber niedrigere IgA- und IgG-Werte könnten bei Personen mit IgM-MGUS mit einem Fortschreiten der Erkrankung zu MW verbunden sein. Darüber hinaus können bei vielen Patienten mit MW rezidivierende oder schwere Infektionen, insbesondere Sinusitis oder Lungenentzündung, beobachtet werden.

Wieso passiert das bei Patienten mit MW und was sind diese Immunglobuline?

Immunglobuline M (IgM) sind die ersten Antikörper, die bei Eintreten einer Infektion reagieren. Bei MW werden hohe Konzentrationen an monoklonalen IgM (identischen Antikörpern aus einer Zelllinie) nachgewiesen, es ist jedoch noch nicht ganz klar, ob diese IgM-Klone in der üblichen Weise auf eine Infektion reagieren. Immunglobuline A (IgA) spielen eine entscheidende Rolle für die Immunfunktion der Schleimhäute, etwa in

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

den Atemwegen und im Magen-Darm-Trakt. Immunglobuline G (IgG) sind im Serumanteil des Blutes und der extrazellulären Flüssigkeit die häufigste Art von Antikörpern und damit das wichtigste Immunglobulin zum Schutz vor Viren, Bakterien und Pilzen. Etwa 70 % der Patienten mit MW haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einen niedrigen IgG-Spiegel. Die meisten gezielten Behandlungen von MW lassen den IgG-Spiegel noch weiter sinken. Da das Immunsystem durch das Non-Hodgkin-Lymphom selbst oder als Nebenwirkung der Behandlung in seiner Funktion beeinträchtigt ist, sind viele MW-Patienten anfälliger für wiederholte und/oder schwere Infektionen. MW-Patienten, die wiederholt schwere Nebenhöhlen- oder Bronchialinfektionen haben und mit Antibiotika behandelt werden müssen, sind die Patientengruppe, die am meisten von der humanen intravenösen Immunglobulin-Substitutionsbehandlung profitiert. „IV“ steht für intravenös und „IG“ für Immunglobulin G (IgG oder Gammaglobulin). Einige Patienten haben angeborene niedrige IgG-, IgA- und IgM-Werte (primäre Hypogammaglobulinämie). MW-Patienten mit chronisch niedrigen IgA- und IgG-Werten haben eine sekundäre Hypogammaglobulinämie.

Wann wird IVIG verabreicht?

An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen, dass nicht alle Patienten mit niedrigem IgG- und/oder IgA-Spiegel wiederkehrende oder schwere Infektionen haben. Darüber hinaus können wiederkehrende oder schwere Infektionen auch ohne niedrige IgG- oder IgA-Werte aus anderen Gründen auftreten, wie z.B. Neutropenie (niedrige Werte einer anderen Art von weißen Blutzellen, die Infektionen bekämpfen) oder T-Zellen-Suppression. Hunter et al. fanden bei MW-Patienten trotz Ansprechen auf die Behandlung, einschließlich vollständiger Remissionen, niedrige IgG- und IgA-Werte. Onkologen fragen daher unter anderem, welche Art von Infektionen die Patienten bekommen, wie häufig sie die Infektionen bekommen und ob sie in den Wintermonaten auftreten. IVIG ist oft bei Patienten mit niedrigem IgG-Spiegel und wiederkehrenden, meist in den Wintermonaten auftretenden Sinus- und Bronchial-Infektionen indiziert. Besonders in Betracht kommen auch Patienten, bei denen die Antibiotikaprophylaxe (zur Vorbeugung von Krankheiten) bei wiederholten Infektionen versagt hat, Patienten mit wiederkehrenden Infektionen trotz geeigneter Impfungen oder Patienten mit schweren Infektionen, die intravenöse Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern. Wenn die Infektionen nur in den Wintermonaten auftreten, kann die

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

monatliche IVIG im Frühjahr unterbrochen werden, wenn das hohe Infektionsrisiko vorüber ist. Hier ist zu beachten, dass es in den klinischen Studien nicht genügend Patienten mit MW gibt, die eine IVIG erhalten haben. Zudem ist nicht gesichert, welche Dosis IgG verschrieben werden muss. Es gab Empfehlungen, aber in manchen Fällen benötigt der Patient eine höhere Dosis. Die Dosis ist eine Ermessensentscheidung Ihres Onkologen, manchmal in Absprache mit einem Spezialisten für Infektionskrankheiten oder einem Immunologen.

Was ist IVIG und wie wird es verabreicht?

IVIG ist eine jahrzehntealte Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit vielen verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt wird. IVIGs können intravenös als Infusion verabreicht werden. Es gibt Millionen verschiedener Keime und niemand besitzt Antikörper gegen alle Keime. Aus diesem Grund kann ein breites Spektrum an Antikörpern in der IVIG am einfachsten dadurch erreicht werden, dass Plasma (ein Bestandteil des Blutes) von möglichst vielen Menschen kombiniert wird. Ein IVIG-Infusionsbeutel enthält somit IgG-Antikörper von 10.000-50.000 gesunden menschlichen Spendern. Die Produkte enthalten typischerweise mehr als 95 Prozent unverändertes IgG und nur Spuren von Immunglobulin A (IgA) oder Immunglobulin M (IgM). Um hochreines IgG mit einer guten Sicherheitsbilanz zu erhalten, folgt die Herstellung den Normen der Weltgesundheitsorganisation. Die Hersteller von Immunglobulinen fügen verschiedene Stabilisatoren (z.B. Saccharose, Glukose, Maltose) hinzu oder verwenden ggf. Aminosäuren wie Glycin oder Prolin, um ein Verklumpen des IgG-Moleküle in der IVIG zu verhindern. Auch der Natriumgehalt der verschiedenen Produkte ist unterschiedlich. Intravenös angewendete Produkte, d.h. Medikamente, die als Flüssigkeiten vorliegen und mit einer Spritze oder einem intravenösen Katheter direkt in die Venen verabreicht werden, werden als intravenöse Immunglobuline (IVIG) bezeichnet. Produkte, die dazu vorgesehen sind, unter die Haut gespritzt zu werden, werden hingegen als subkutan verabreichte Medikamente bezeichnet. Dieses Produkt liegt auch in einer intramuskulär verabreichten Form vor, die tief in den Muskel gespritzt wird. IVIG ist unabhängig von seiner jeweiligen Form sehr teuer. Bei einer monatlichen Gabe über den Zeitraum von einem Jahr würden sich die Kosten auf 40.000-50.000 \$ (ca. 35.000-45.000 €) belaufen.

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

Ein wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass die verabreichten Immunglobuline die körpereigenen Produktion teilweise ersetzt, das Immunsystem des Patienten aber nicht anregen, selbst mehr Immunglobuline herzustellen. Die meisten Immunglobuline – ob vom eigenen Immunsystem produziert oder in Form von IVIG-Ersatz verabreicht – werden vom Körper innerhalb von 3-4 Wochen verbraucht oder „verstoffwechselt“ und müssen wieder aufgefüllt werden. Wenn IVIG-Infusionen einmal im Monat direkt in eine Vene verabreicht werden, ist im Blut unmittelbar nach der Verabreichung der Dosis in der Regel ein IgG-Spiegel mit einem sehr hohen „Spitzenwert“, kurz vor der nächsten Dosis dafür aber ein sehr niedriger IgG-Wert festzustellen. Im Vergleich dazu wird SCIG (subkutanes Immunglobulin) relativ langsam direkt unter die Haut gespritzt. Da häufiger kleine Mengen verabreicht werden und das Immunglobulin langsamer aufgenommen wird, entfällt das mit IVIG verbundene Risiko von extrem hohen und extrem niedrigen Werten bei einer subkutanen Gabe (SCIG) möglicherweise. Für Patienten, die Nebenwirkungen durch hohe IgG-Spitzenwerte haben oder sich vor der nächsten IVIG-Dosis „erledigt“ oder schwach fühlen, könnte eine SCIG die bessere Lösung sein. Die SCIG-Therapie kann eine Alternative für Patienten sein, bei denen ein Venenzugang schwierig zu legen ist und/oder bei denen schwerwiegende negative Reaktionen auf IVIG auftreten. Die Patienten müssen sich an den Behandlungsplan halten und dürfen ohne Rücksprache mit ihren Ärzten keinen Dosen „überspringen“ oder ihre Therapie ändern.

Was muss ich meinem medizinischen Umfeld vor Beginn der IVIG-Substitutionsbehandlung mitteilen?

Informieren Sie das behandelnde Team, wenn Sie auf Medikamente dieser Art oder andere Medikamente, Lebensmittel oder sonstige Substanzen (z.B. Latex) allergisch reagieren. Sprechen Sie mit dem Team über die Durchführung bestimmter Impfungen, da eine parallel zur IVIG-Therapie erfolgende Injektion von Impfstoffen die Wahrscheinlichkeit einer Infektion erhöhen oder dazu führen kann, dass die Wirkung der Impfung beeinträchtigt wird. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sollten Sie mit Ihren Ärzten die mit dieser Therapie verbundenen Vorteile gegen die Risiken abwägen, die sie für Ihr Baby bergen kann. Informieren Sie Ihr behandelndes Team über einen niedrigen Thrombozytenspiegel, wenn eine intramuskuläre (IM) Injektion in Erwägung gezogen wird. Bei einer intravenösen Injektion (IV) muss das behandelnde Team

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

informiert werden, wenn Sie eine Fruktose-Intoleranz haben. Einige dieser Immunglobulinprodukte enthalten Sorbitol. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine natriumarme oder natriumfreie Ernährung einhalten müssen, da einige dieser Produkte Natrium enthalten. Wenn Sie an hohem Blutzucker (Diabetes) leiden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Glukosetests am besten geeignet sind. Stellen Sie sicher, dass in Ihrem medizinischen Umfeld alle darüber informiert sind, dass Sie sich IVIG erhalten. Dazu gehören Ärzte, Krankenschwestern, Apotheker und Zahnärzte.

Was sind die Risiken einer IVIG-Substitutionsbehandlung?

Die meisten Patienten vertragen IVIG gut. Bei 5 bis 10 Prozent aller IVIG-Infusionen wird von unerwünschten (negativen) Reaktionen auf IVIG berichtet. Unerwünschte Reaktionen sind bei Patienten, die IVIG regelmäßig erhalten, ungewöhnlich.

Mögliche Symptome aufgrund der Behandlung:

- Die Anwendung von IVIG kann insbesondere bei Patienten mit aktiven akuten bakteriellen Infektionen und MW von grippeähnlichen Symptomen begleitet sein. Andere Symptome sind mit denen vergleichbar, die Personen mit intaktem Immunsystem bei einer beginnenden Infektion erleben. Zu diesen Symptomen können Schüttelfrost, Fieber, Hitzewallungen, grippeähnliche Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, allgemeine Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und/oder Kopfschmerzen zählen.
- Kopfschmerzen treten häufiger bei Patienten auf, die zuvor bereits unter Migräne litten.
- Besonders ausgeprägt können die Symptome sein, wenn der Patient IVIG zum ersten Mal erhält. Patienten mit MW sollten vor der ersten Verabreichung von IVIG, oder wenn seit der letzten intravenösen Therapie mehrere Monate vergangen sind, geeignete Antibiotika für bestehende Infektionen erhalten. In solchen Fällen muss die Gabe lediglich um ein oder zwei Tage verschoben werden, sofern es ausreichende Nachweise dafür gibt, dass die Infektion anspricht und unter Kontrolle ist (wie z.B. ein fieberfreier, von anderen akuten Symptomen freier Zustand). Die Verabreichung von IVIG sollte jedoch bei

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

Patienten mit einer Infektion, die auf die routinemäßige antimikrobielle Therapie nicht angesprochen hat, nicht weiter verzögert werden.

- Diese Symptome können durch eine langsame Verabreichung der IVIG minimiert werden. Die Verabreichung von Paracetamol oder eines nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikaments (NSAID), z.B. Ibuprofen und/oder kurzwirksame Steroide vor der IVIG, kann ebenfalls helfen und ist oft ein Behandlungsstandard.
- Wenn die Symptome weiterhin auftreten, muss die Infusion in der Regel vorübergehend unterbrochen und/oder bestimmte Symptome müssen behandelt werden. Andere Transfusionsreaktionen sind selten, können aber auftreten. Der Umgang mit diesen Reaktionen ist nicht dieses Merkblatts.

Mögliche Nebenwirkungen und Reaktionen auf die Behandlung und wie man sich darauf einstellen kann:

- Potenziell schwerwiegende Reaktionen treten bei 1 bis 6 Prozent der Patienten auf. Die mit IVIG verbundenen schwerwiegendsten Risiken sind Thrombosen (Blutgerinnsel), Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen.
- Das Risiko von Nebenwirkungen steigt mit höheren IVIG-Dosen.
- Viele der bekannten negativen Nebenwirkungen treten am wahrscheinlichsten während der ersten Infusion oder der ersten Infusion eines neuen Produkts nach einem Markenwechsel auf.
- Mehr als die Hälfte der Reaktionen tritt innerhalb der ersten Stunden nach der Infusion ein.
- Der Wechsel von einem gut verträglichen Produkt zu einem anderen sollte nach Möglichkeit vermieden werden, und Änderungen sollten nicht ohne das Wissen der Ärzte vorgenommen werden.
- Patienten, die eine IVIG-Therapie beginnen oder das Produkt wechseln, sollten von einem Arzt, der mit den Anzeichen und Symptomen von IVIG-Reaktionen vertraut ist, betreut werden. Bei neuen Patienten oder bei einem Produktwechsel sind langsame Infusionen mit schrittweiser Steigerung empfehlenswert.

Weitere Überlegungen:

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

- Im Zusammenhang mit der Human-Immunglobulintherapie wurden schwere Nierenprobleme beobachtet. Solche Probleme treten häufiger bei Menschen auf, für die Produkte mit Saccharose verwendet werden. Das Risiko für die Nieren kann steigen, wenn bei Ihnen bereits Nierenprobleme, hoher Blutzucker (Diabetes), Flüssigkeitsverlust (Dehydrierung) oder ein geringes Blutvolumen, eine Blutinfektion oder anormale Eiweißwerte im Blut vorliegen. Dieses Risiko kann auch dann steigen, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind oder andere Medikamente nehmen, die die Nieren schädigen können.
- Bei MW-Patienten mit Hyperviskosität kann ein erhöhtes Risiko für negative Nebenwirkungen bestehen. Thromboembolische Komplikationen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) können aufgrund von Hyperviskosität auftreten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie fortgeschrittenem Alter, früheren thromboembolischen Ereignissen, Ruhigstellung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Dyslipidämie (hohe Triglycerid-Werte, niedriges High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) und verminderte Konzentration von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)) oder Patienten, die hochdosiertes IVIG mit schneller Infusionsrate oder überhöhter Dosis erhalten. Negative Nebenwirkungen können aber auch bei Menschen ohne prädisponierende Faktoren auftreten. Fallberichte haben den Einsatz von IVIG bei Kälteagglutininkrankheit beschrieben, die Wirksamkeit ist jedoch nicht gut charakterisiert.
- Lungenprobleme, wie transfusionsbedingte akute Lungenschäden (TRALI), sind mit diesem Medikament aufgetreten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Atembeschwerden, Kurzatmigkeit oder einen Husten haben, der gerade erst begonnen hat oder sich verschlimmert.
- Dieses Medikament kann die Wahrscheinlichkeit einer sehr schwerwiegenden, das Gehirn betreffenden Erkrankung namens aseptische Meningitis steigern. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, eine starke Magenverstimmung haben oder sich erbrechen müssen, wenn Sie einen steifen Hals oder einen Ausschlag haben, störende helle Lichter sehen, schläfrig sind oder sich verwirrt fühlen.
- Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzerkrankungen wurde während und nach der Immunglobulin-Infusion von Arrhythmien wie supraventrikulärer

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

Tachykardie und Bradykardie berichtet. Obwohl nicht vollständig geklärt ist, ob Arrhythmie in direktem Zusammenhang mit der Immunglobulin-Infusion steht, wird bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzerkrankungen eine Herzüberwachung während der IVIG-Infusion empfohlen.

Muss ich noch etwas anderes wissen?

Impfstoffe haben an den Tagen unmittelbar nach der IVIG möglicherweise eine geringere Wirkung, da die IVIG das Immunsystem daran hindern kann, auf die Impfung angemessen zu reagieren. Bestimmte Impfungen sind jedoch wichtig und Sie sind mit Impfung besser geschützt als ohne. Besprechen Sie das beste Timing mit Ihrem Arzt.

Führen Sie ein Tagebuch über die Chargennummer und das Datum, an dem Sie Ihre IVIG-Infusionen erhalten haben. Dies ist wichtig, um zu verfolgen, welche Produkte für Sie am besten geeignet sind und für Tests, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen im Zusammenhang mit IVIG eine Nebenwirkung eingetreten ist.

Wenn eine bestimmte IVIG-Marke gut für Sie gut funktioniert, sollte der Wechsel zu einer anderen Marke vermieden werden.

Schlussbemerkungen

Das Ziel der IVIG-Substitutionsbehandlung ist die Abwehr von Infektionen – aber nicht alle Infektionen können verhindert werden. Aufgrund der vielfältigen klinischen und biologischen Merkmale, die bei MW-Patienten zu beobachten sind, wird der Behandlungsansatz für Infektionen häufig für jeden Patienten individuell angepasst und bei Bedarf geändert. Nicht alle Patienten mit Infektionen und MW sind Kandidaten für eine IVIG.

Ein chronisch niedriger IgG-Wert bedeutet nicht automatisch, dass man ein Kandidat für eine IVIG-Therapie ist. In vielen Fällen kann ein MW-Patient mit niedrigem IgG-Spiegel weiterhin ein ansonsten gesundes Leben führen und ist nicht von chronischer Sinusitis, Lungeninfektionen, Lungenentzündungen usw. betroffen. Tatsächlich geht es vielen Patienten ohne eine entsprechende Behandlung oder mit einer bloßen engmaschigen Beobachtung durch das Ärzteteam und dem bei Bedarf wohlüberlegten Einsatz von Impfstoffen oder Antibiotika, gut.

Merkblatt humane intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung (IVIG)

In Fällen, in denen Infektionen und gesundheitliche Beeinträchtigungen aufgrund eines niedrigen Immunglobulinspiegels fortbestehen, sollte mit den behandelnden Ärzten erörtert werden, ob eine Immunglobulin-Substitutionsbehandlung sinnvoll sein könnte.

HINWEIS: Die Informationen in diesem Merkblatt sollen helfen aufzuklären, stellen aber keine Unterstützung durch die IWMF dar und sind kein Ersatz für eine fachärztliche Beratung.

Die IWMF dankt Dr. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, für seine Durchsicht dieses Merkblatts.

Einzelnachweise

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2010; 95(3):470–475.
doi:10.3324/haematol.2009.010348

Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Veröffentlicht am 22. August 2016.
doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev*, 2007 Mar;6(4):257-259. DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299

www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729

www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy

cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/

www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics