

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Durchführung, Kontrolle, Kosten – Nutzenvergleich und
Wirksamkeit der Behandlung primärer B-Zell-Defekte mit
subkutaner Immunglobulin-Ersatztherapie.
Retrospektive Analyse von 30 Patienten.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Busse

aus

Starnberg

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Hoffmann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2006

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| I. | Einleitung | 5 |
| II. | Immundefekte mit SCIG als Behandlungsalternative | 7 |
| III. | Entwicklungsgeschichte der Substitutionstherapie | 12 |
| 1. | Behandlung von Erwachsenen mit SCIG | 14 |
| 1.1 | Vorgehensweise | 14 |
| 1.2 | Wirksamkeit | 15 |
| 1.2.1 | Langsame SCIG-Therapie | 15 |
| 1.2.2 | Schnelle SCIG-Therapie | 16 |
| 1.2.3 | Vergleich von SCIG und IVIG | 16 |
| 1.2.4 | Patientenwahrnehmung bezüglich der Wirksamkeit von SCIG | 18 |
| 1.2.5 | Pharmakokinetik der SCIG-Therapie | 19 |
| 1.3 | Nebenwirkungen | 21 |
| 2. | Behandlung von Kindern mit SCIG | 23 |
| 2.1 | Vorgehensweise | 23 |
| 2.2 | Wirksamkeit | 24 |
| 2.2.1 | Langsame SCIG-Therapie | 24 |
| 2.2.2 | Schnelle SCIG-Therapie | 24 |
| 2.3 | Nebenwirkungen | 25 |
| 3. | Verbesserung der Lebensqualität durch Heimselbstbehandlung | 26 |
| 4. | Kosten | 28 |

| | | |
|-------|---|----|
| IV. | Klinische Studie | 30 |
| 1. | Patienten | 30 |
| 2. | Methoden | 32 |
| 3. | Präparate | 37 |
| 4. | Ergebnisse | 38 |
| 5. | Kosten | 43 |
| V. | Patienteninteresse an SCIG | 45 |
| 1. | Auswertung des Fragebogens, Abschnitt 1 | 46 |
| 2. | Auswertung des Fragebogens, Abschnitt 2 | 48 |
| VI. | Diskussion des Ergebnisse | 50 |
| 1. | Wirksamkeit | 50 |
| 2. | Verträglichkeit | 53 |
| 3. | Heimselfbehandlung | 54 |
| 4. | Kosten | 55 |
| VII. | Zusammenfassung | 57 |
| VIII. | Literaturverzeichnis | 59 |
| IX. | Danksagung | 67 |
| X. | Lebenslauf | 69 |

I. Einleitung

Die frühe Diagnosestellung und der sofortige Therapiebeginn sind bei primären B-Zell-Defekten entscheidend für die Prognose der Patienten. Werden Neugeborene und Säuglinge mit diesen angeborenen Immundefekten zunächst noch durch transplazentar übertragene Immunglobuline (IgG) der Mutter geschützt, so müssen diese ab dem 4. bis 12. Monat nach der Geburt bei ungenügender Eigenproduktion extern substituiert werden.¹ Geschieht dies nicht, so kommt es durch die hohe Infektionsneigung zu einer extremen gesundheitlichen Belastung, die sich in irreversiblen Organschäden manifestieren kann.¹ Zu diesen regelmäßigen und lebenslang durchzuführenden Infusionen von polyvalenten IgG gibt es bisher keine etablierte kurative Behandlungsalternative.

Eine geeignete Therapie sollte den Betroffenen daher größtmögliche Freiheit und Flexibilität gewährleisten, indem sie nicht nur für einen ausreichenden Schutz durch Antikörper sorgt, sondern dies auf eine möglichst einfache, gut durchführbare Weise erreicht. Gerade im Kindesalter ist dieser Punkt von besonderer Bedeutung, da sich mit der wiedergewonnenen Freiheit der Aktionsradius des Kindes erweitert, und somit das dem Alter entsprechende Bewegungsniveau und eine regelrechte, unabhängigere Entwicklung sichergestellt werden kann.

Diese Promotionsschrift untersucht, ob die als Heimtherapie durchzuführende wöchentliche subkutane Applikation von IgG bei Kindern und Jugendlichen mit primären B-Zell-Defekten wirksam, effektiv, sicher und gut durchführbar ist, und damit die oben geschilderten Ziele erreicht werden. Dazu wurden die Daten von Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen, die aufgrund eines Antikörpermangels durch angeborene B-Zell-Defekte in der Immundefekt-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals mit subkutanem IgG behandelt werden, retrospektiv seit 1998 untersucht.

Für ein besseres Verständnis der Ergebnisse dieser Untersuchung, werden zunächst die häufigsten primären B-Zell-Defekte definiert und hinsichtlich ihrer molekularen und genetischen Merkmale, ihrer Klinik sowie Therapie und Prognose erläutert. Darauf folgend wird die Entwicklungsgeschichte der Immunglobulin-Ersatztherapie dargelegt, und es werden Erfahrungen mit der subkutanen Behandlung von Erwachsenen und Kindern geschildert. Daran anschließend folgt die klinische Studie, welche zunächst die Patienten erfasst und die Methoden und verwendeten Präparate vorstellt. Darüber hinaus werden jedoch auch Untersuchungen bezüglich der Kosten sowie des Patienteninteresses der SCIG-Therapie angestellt. Die durch die Studie gewonnenen Resultate werden in der Diskussion mit den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen verglichen und kritisch betrachtet.

II. Immundefekte mit SCIG als Behandlungsalternative^{1,2,3,4}

Die frühe Diagnose primärer und sekundärer Immundefekte ist lebenswichtig. Andernfalls sind die Lebensqualität und die Lebenserwartung starken Risiken ausgesetzt und die gesundheitlichen Folgen sind oft bei später Diagnosestellung bereits irreversibel. Sowohl primäre als auch sekundäre Immundefekte sind behandelbar. Bei zahlreichen primären Immundefekten ist die Indikation zur Immunglobulinapplikation gegeben. Im folgenden Abschnitt sollen die B-Zelldefekte, bei denen eine Immunglobulintherapie praktisch immer zum Einsatz kommt, kurz näher dargestellt werden.

Die *X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA)* ist eine der häufigsten pränatalen Diagnosen. Diese ist durch ein komplettes Fehlen der B-Zellen charakterisiert. Aufgrund der Mutation einer B-Zell-spezifischen Tyrosinkinase (Btk) auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq21.3-22) kommt es zu einem Reifungsstopp der B-Lymphozyten. Die Folge ist eine Verzögerung oder eine vollständige Unterbrechung der Ausreifung der Pro-B- zu Prä-B- und B-Lymphozyten. Somit besteht eine intakte T-Zell-Abwehr bei einer Verminderung der Serumspiegel aller drei wichtigen Immunglobulinklassen. Die Serumspiegel für IgG liegen meist unter 1g/l. Dies führt zu schweren bakteriellen, purulenten Infektionen v.a. der Atemwege bei wenig ausgeprägtem lymphatisches Gewebe, meist im Alter von 4-12 Monaten. Eine weitere Form der X-chromosomal vererbten Hypogammaglobulinämie, ist eine Assoziation der *XLA mit einem primären Wachstumshormonmangel*, bei dem keine abnorme Btk vorliegt, jedoch der genetische Defekt noch unbekannt ist.

Ähnlich der XLA laufen *autosomal rezessiv vererbte Agammaglobulinämien*. Der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Agammaglobulinämie liegen Mutationen der schweren Immunglobulinkette μ auf Chromosom 14q32 zugrunde. Diese Mutationen gehen mit einer Instabilität des IgM-Moleküls einher. Bei diesen Patienten finden sich normale Pro-B-Zellen, aber keine Prä-B-Zellen. Daraus ist zu folgern, dass eben diese Mutation zu einem kompletten

Ausreifungsstopp der B-Zellen führt. Die klinischen Symptome sind ähnlich denen von XLA Patienten, treten jedoch bereits zu einem früheren Zeitpunkt auf. Außerdem können neben den μ -Ketten Defekten andere Bestandteile des prä-B-Zell-Rezeptors defekt sein und zum Bild einer Agammaglobulinämie führen. So wurde bereits über einen Patienten mit einer $\lambda 5$ -Defizienz (zusätzlich leichte Kette betroffen)⁵ und über zwei Patienten mit einer Immunglobulin α -Defizienz (transmembranöses Signaltransduktionsmolekül) berichtet.^{6,7}

Das *variable Immundefektsyndrom* (Common variable immunodeficiency; CVID) ist eine hinsichtlich seiner molekulargenetischen Grundlage sehr heterotrope Krankheitsgruppe und multifaktorieller Genese. Bei weniger als 5% der Patienten konnten Mutationen im ICOS-Gen (individueller Costimulator auf aktivierten T-Zellen) gefunden werden⁸, und es existieren Einzelberichte über homozygote CD19-Gen-Mutationen und Mutationen im BAFF-R-Gen, einem ebenfalls für die B-Zell-Homöostase wichtigem Regulator.⁹ Beim Großteil der Patienten konnte aber bisher der genaue Gendefekt noch nicht aufgeklärt werden.

Patienten mit dieser Erkrankung leiden an einer Hypogammaglobulinämie bei einer defekten Antikörperbildung. Die Zahl der B-Zellen und Plasmazellen ist oft deutlich vermindert. CVID wird meist interpretiert als eine Folge eines intrinsischen B-Zell-Defektes oder als Folge einer ungenügenden T-Zell-Hilfe und betrifft sowohl das zelluläre als auch das humorale Abwehrsystem. Die Erkrankung hat zwei Altersgipfel (5-15 Lebensjahr und 25-45 Lebensjahr) und manifestiert sich häufig in Form schwerer bakterieller, eitriger Infekte der unteren und oberen Luftwege, sowie seltener bakterieller gastrointestinaler und enteroviraler Infektionen. Definitionsgemäß zeigen diese Patienten deutliche Erniedrigungen von IgG und IgM oder IgA. Außerdem leiden CVID-Patienten gehäuft an Autoimmunerkrankungen, Granulomen in der Leber, der Milz oder der Haut und haben ein stark erhöhtes Risiko für maligne Folgererkrankungen (v.a. Lymphome).

Eine weitere Erkrankung aufgrund der gestörten Interaktion des B- und T-Zellsystem ist das *X-chromosomal vererbte Hyper-IgM-Syndrom*. Die Patienten zeigen bei erniedrigten IgG-,

IgA-, IgE- Spiegeln einen normalen oder erhöhten IgM-Spiegel. Hierbei befinden sich die zirkulierenden B-Zellen im Normbereich, jedoch sind dies meist nur IgM oder IgD exprimierende Zellen. Ebenso liegt eine selektive T-Zelldysfunktion vor. Bei Hyper-IgM-Patienten konnte eine Mutation des CD 40L-Gens auf aktivierten T-Lymphozyten nachgewiesen werden, welche den Isotypen-Switch von IgM zu anderen Isotypen sowie die Bildung von B-Gedächtniszellen verhindert. Die Patienten erkranken meist im ersten Lebensjahr. Neben einer persistierenden Neutropenie und Thrombozytopenie und den bakteriellen Infekten v.a. des respiratorischen Systems zeigen sich auch T-Zellsystem typische Erkrankungen z.B. durch mit *Pneumocystis carinii*. Zudem liegt ein erhöhtes Malignomrisiko vor.

Darüber hinaus existieren *autosomal rezessiv vererbte Formen des Hyper-IgM-Syndroms*. Hier liegen Mutationen im „activation-induced cytidine desaminase AID“ oder CD 40-Defizienz auf B-Zellen vor.¹⁰ Als Sonderform ist der NEMO-Defekt (Gen, welches den essentiellen Modulator von NF-KB kodiert) zu nennen, der zu einem Hyper-IgM-Syndrom mit hypohydrotischer ektodermaler Dysplasie führt.¹¹

Auch Erkrankte an einem *Antikörpermangel bei normalem oder erhöhtem Immunglobulinspiegel* können von einer Substitutionstherapie profitieren. Dieser heterogene, meist sporadisch vererbte Defekt, bei dem die Pathogenese unklar ist, zeichnet sich durch die Unfähigkeit aus, Antikörper gegen spezifische Antigene zu bilden. Die Anzahl der zirkulierenden B-Zellen liegt im Normbereich, eventuell können Subklassen erniedrigt sein. Die zelluläre Abwehr ist intakt. Ein Auftreten ist in jedem Lebensalter möglich. Das Infektionsspektrum ähnelt dem der CVID Patienten.

Ein *IgG-Subklassenmangel* liegt vor bei normalem oder tiefnormalem Gesamt-IgG, wobei isoliert eine oder mehrere IgG-Subklassen erniedrigt sind. Die molekularen, zellulären und genetischen Grundlagen sind noch ungeklärt. Die Pathogenese liegt in einer Zell-Differenzierungsstörung der B-Zellen. Die T-Zell Funktion ist normal. Meist tritt die

Erkrankung im Kindesalter auf, wobei nicht alle Betroffenen unter Symptomen leiden. Ein Mangel an IgG₂ geht gehäuft mit Infekten durch bekapselte Bakterien einher, IgG₃ mit rezidivierenden viralen Infektionen v.a. der oberen Luftwege. Eine Assoziation mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen kommt häufig vor. Aufgrund der Dominanz von IgG₁ kann dieser Mangel nicht ohne eine generelle Verminderung des Serum-IgG Spiegels auftreten, so dass dieser eher als CVID betrachtet werden sollte.

Ein weiterer Anwendungsbereich von Immunglobulingaben sind *schwere kombinierte Immundefekte (SCID)*. Hierbei besteht sowohl eine Insuffizienz der humoralen als auch der zellvermittelten Immunität. Bei den SCID-Erkrankungen unterscheidet man je nach Vorhandensein zirkulierender B-Zellen B- und B+ Varianten bei fehlenden T-Lymphozyten. Jedoch liegt auch bei B+, aufgrund des B-Zelldefektes ein ausgeprägter Antikörper-Mangel vor. Molekulargenetisch besteht bei den meist X-chromosomal vererbten B+ Varianten ein Gendefekt, der die „Common γ -chain“ kodiert. Diese wird auf allen lymphatischen Zellen exprimiert und ist zahlreichen Interleukinrezeptoren gemeinsam. Bei den autosomal rezessiv vererbten B+ ist eine Mutation in der intrazellulären Kinase Jak 3 festzustellen, die an den γ -chain Rezeptor bindet. Bei autosomal rezessiv vererbte T-B- Varianten liegen Störungen in den Genen (RAG 1/2) der Rekombinationsvorgänge der B-Lymphozyten vor. Diese Kinder haben sehr wenig B- oder T-Zellen bei einer normalen Anzahl von NK-Zellen. Bei 20% der Patienten tritt eine Assoziation mit einer Purinstoffwechselstörung in Form eines Adenosin-desaminasemangels oder Purin-Nukleosid-Phosphorylasemangels auf. Klinisch werden SCID-Patienten durch eine schwere, frühzeitige Infektneigung und Gedeihstörung meist ab dem zweiten bis dritten Lebensmonat auffällig. Zudem sind dies in der Regel opportunistische Infektionen. Auch Formen mit angeborener Agranulozytose (retikuläre Dyskinesie) oder die Entwicklung klinischer Zeichen der Graft-versus-host Erkrankung, meist durch mütterliche Lymphozyten oder in Form eines Omenn-Syndroms, deuten auf die Schwere der Erkrankung hin. Im Blutbild zeigen sich häufig eine Eosinophilie, eine nicht

obligate Lymphozytopenie, eine Thrombozytose und bei der retikulären Dysgenese eine Agranulozytose. Die Immunglobuline im Serum liegen selten im Normbereich. Meist fehlen IgA, bzw. IgM, und der IgG-Serumspiegel ist zudem erniedrigt. Bei SCID sind die T-Zellen deutlich vermindert oder fehlen (Ausnahme Omenn Syndrom). Im Röntgen Thorax erkennt man den fehlenden Thymus. Die kausale Therapie ist die Knochenmarkstransplantation, für ADA und x-SCID existieren auch Gentherapieprotokolle. Alle anderen Maßnahmen, wie auch die Immunglobulintherapie, dienen der Infektvorbeugung und -bekämpfung sowie einer vorübergehenden Stabilisierung. Trotz Knochenmarkstransplantation ist bei einem Großteil der Patienten die weitere Ig-Substitution notwendig.¹²

Neben den aufgeführten Immundefekten gibt es zahlreiche Erkrankungen, bei denen die intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie eingesetzt werden kann. Zu diesen zählen sonstige A- oder Hypogammaglobulinämien, sowie sekundäre Antikörpermangelzustände. Auch hier kann die Substitution von Immunglobulinen häufig indiziert sein und zu einer Stabilisierung und Verbesserung der Klinik beitragen.

III. Entwicklungsgeschichte der Substitutionstherapie

Der erste Bericht über einen Antikörpermangel und der damit verbundenen Substitutionstherapie stammt von Ogden C. Bruton aus dem Jahr 1952.¹³ Dieser beschrieb das Leiden eines achtjährigen Jungen, der an einer Agammaglobulinämie erkrankt war. Der Patient wurde auffällig auf Grund eines vom Hausarzt nicht behandelbaren starken Fieberinfektes. Hospitalisiert wurde die diagnostizierte Osteomyelitis zwar erfolgreich mit Penizillin behandelt, aber der Junge erkrankte in den folgenden sechs Jahren, trotz Behandlung, immer wieder an schweren Infektionen.

So schlug sowohl eine prophylaktische Sulfadiazingabe, als auch eine periodische Penizillin-Aerosol Medikation fehl. Wegen sich wiederholender Infektionen mit demselben Pneumokokken-Erreger wurde ein Defizit an Antikörpern gegen diesen Erreger vermutet. Trotz einer daraufhin vorgenommenen Impfung mit mehreren Impfstoffen, konnten keine Antikörper nachgewiesen werden. Ebenso führten weder zahlreiche Mumps-Infektionen noch eine Diphtherie- oder Typhus-Impfung zu einer Bildung der entsprechenden Antikörper. Auf Grund der fehlenden Antikörperbildung des Patienten, wurde eine Veränderung des Immunglobulin-Anteils in Betracht gezogen. Durch eine damals erstmalig zur Verfügung stehende Elektrophorese stellte sich heraus, dass das Blut des Jungen keinerlei γ -Globuline aufwies.

Auf der Basis dieses Befundes wurde dem Patienten ein humanes Serum-Immunglobulin (20ml mit 3,2g IgG) subkutan injiziert, so dass nach sechs Tagen ein überraschend hoher IgG-Spiegel beobachtet werden konnte. Durch wöchentliche Kontrollen konnten in den anschließenden sechs Wochen ein kontinuierliches Absinken des IgG-Spiegels wahrgenommen werden (Abb.1).

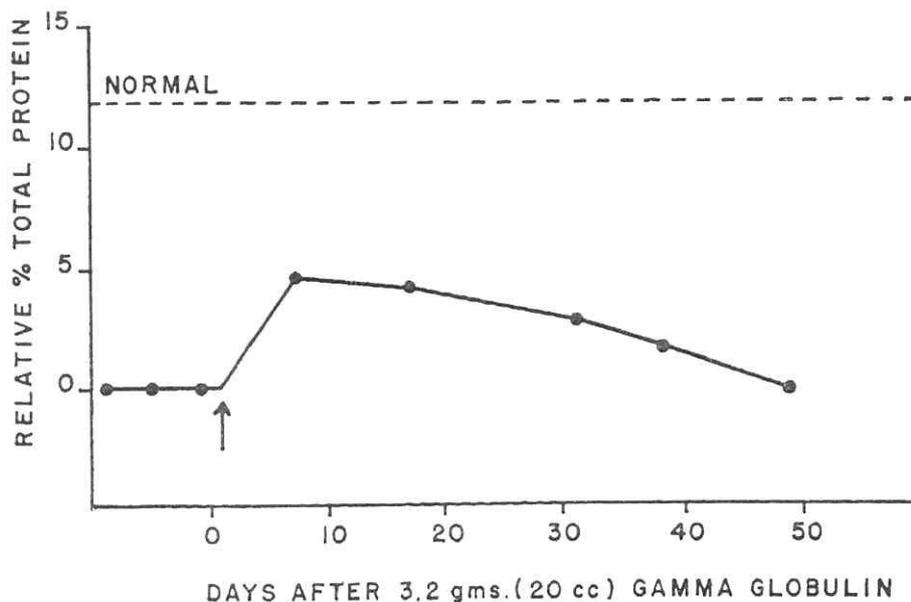


Abbildung 1: Verlauf des IgG-Spiegels nach subkutaner Injektion von 3,2 g IgG zum Zeitpunkt 0.¹³

Daraufhin wurde die Substitution in monatlichen Intervallen wiederholt und es traten keine weiteren Sepsen mehr auf.

Bruton konnte somit als Erster einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Mangel an Immunglobulinen und der verbesserten Infektionslage nach der Substitution aufzeigen.¹³

Trotz dieser erfolgreichen Behandlung wurde die subkutane Immunglobulintherapie (*SCIG*) zunächst nicht weiterverfolgt. Stattdessen setzte sich die intramuskuläre Verabreichung (*IMIG*) durch. Signifikante Nachteile der *IMIG* Gabe, wie Schmerzen bei und nach der Substitution¹⁴, die langsame Resorption der Antikörper aus dem Gewebe, der proteolytische Abbau der IgG im Muskel, das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen und vor allem die eingeschränkte Volumengabe^{15,16,17}, initiierten die Suche nach alternativen Substitutionsformen. Erste Versuche Ende der 50er Jahre, die bisherigen *IMIG* Präparate intravenös zu injizieren, scheiterten jedoch und führten bei den Patienten zu äußerst schweren Nebenwirkungen auf Grund der Aktivierung des Komplementsystems durch IgG Aggregate.^{18,19,20} Als Folge wurde ab den 60er Jahren die Entwicklung eines IgG Präparates zur intravenösen Darreichung (*IVIG*) mit Nachdruck vorangetrieben und in den 80er Jahren

großflächig eingeführt.²¹ Hierdurch wird es erstmals möglich, die Patienten nach ihrem individuellen Bedarf ausreichend zu substituieren. Etwa zum selben Zeitpunkt, 1980, veröffentlichten Berger et al. nach fast 30 Jahren eine zweite Studie zur subkutanen Gabe von IgG.²² In dieser beschrieben sie, motiviert durch Unverträglichkeiten und Gegenreaktionen auf die IVIG Therapie, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von langsamen subkutanen Gaben eines intramuskulären Präparates mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1-2 ml/h. In Folge der positiven Ergebnisse wurden weitere Untersuchungen angestellt, die eine langsame SCIG-Therapie als Alternative zur IMIG-Substitution empfahlen.¹⁹ Allerdings konnte sich diese subkutane Therapie nicht entscheidend durchsetzen. Wegen der relativ langen Infusionszeiten bevorzugten die Patienten die schnellere intravenöse Behandlungsform. Erst Anfang der 90er Jahre begann die subkutane IgG-Therapie durch die schwedische Arbeitsgruppe um Ann Gardulf und ihren Studien zur schnellen SCIG Gabe (20 ml/h) an Bedeutung zu gewinnen.²³ Die kürzeren Infusionszeiten führten zu einer größeren Akzeptanz bei den Patienten. Diese dürfte durch neueste Untersuchungen zur „express“ subkutanen Immunglobulingabe (E-SCIG, 35 ml/h) noch steigen, welche eine gleichbleibende Wirksamkeit und Sicherheit bei noch kürzeren Infusionszeiten erlaubt.²⁴

1. Behandlung von Erwachsenen mit SCIG

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst die Vorgehensweise, die Wirksamkeit und eventuelle Gegenreaktionen der SCIG Gabe bei Erwachsenen betrachtet werden. In Kapitel V wird die Behandlung von Kindern untersucht.

1.1 Vorgehensweise

Die von der World Health Organization (WHO) empfohlene Dosis für die Substitution von IgG beträgt 400 mg/kg Körpergewicht im Monat.²⁵ Das bedeutet, dass bei den üblichen 16%-Lösungen ein Erwachsener mit 70 kg eine monatliche Dosis eines konservierungsstofffreien

intramuskulären IgG Präparates von ca. 170 ml, bzw. 42 ml/Woche erhält. Die Lösung wird mit Hilfe einer tragbaren batteriebetriebenen Pumpe und eines Infusionssets in das subkutane Gewebe injiziert. Bevorzugte Punktionsstellen sind der Bauch, die Oberschenkel oder die Oberarme. Zur Infusion der Immunglobuline können auch mehrere Injektionsstellen gleichzeitig benutzt werden, so dass die wöchentliche IgG-Gabe je nach Menge auf bis zu sechs Stellen aufgeteilt werden kann. Dabei sollte allerdings die Menge von 10-15 ml pro Punktionsstelle nicht überschritten werden. Nur bei einer sehr guten Verträglichkeit sind auch Injektionen bis zu 25 ml möglich.^{15,26} Bei gleichzeitiger Anwendung zweier Pumpen mit einer schnellen Infusionsgeschwindigkeit (20 ml/h) kann die wöchentliche Dosis in ungefähr einer Stunde injiziert werden.²⁶ Diese Zeit kann durch den Einsatz der „Expressinfusionen“ (35 ml/h) noch verkürzt werden.²⁴

1.2 Wirksamkeit

1.2.1 Langsame SCIG-Therapie

Schon in den Studien zur langsamen SCIG Gabe wurde aufgezeigt, dass die subkutane Therapie mit Immunglobulinen eine sehr wirksame Behandlungsart bei primären Immundefekten darstellt.^{19,22} Bayston et al. beschrieben 1985 zwei Fälle, bei denen es trotz Vorbehandlung mit IMIG durch eine Umstellung auf die subkutane Applikation zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten kam. Sie konnten im Laufe der Behandlung mit SCIG einen subjektiven Anstieg des allgemeinen Wohlbefindens, einen rückläufigen Bedarf an Antibiotika, weniger Infektionen und eine Verbesserung bei Langzeiterkrankungen feststellen.²⁰

1.2.2 Schnelle SCIG-Therapie

Ebenso wirksam wie die langsamen subkutanen Infusionen stellten sich die schnellen Substitutionen dar. In einer Studie von Gardulf et al. konnte auch bei kürzeren Infusionszeiten eine hohe Effektivität der Behandlung festgestellt werden. Betrug der IgG-Talspiegel ihrer Patienten vor der SCIG Therapie noch 1,5 g/L (ohne Vorbehandlung) bzw. 3,3 g/L (vorbehandelt) im Median, so war dieser nach sechs Monaten mit subkutaner Immunglobulinersatztherapie auf 8,1 g/L gestiegen. Wenn man zudem die Wirksamkeit der SCIG Therapie anhand der Klinikaufenthalte betrachtete, so zeigte sich ebenfalls ein äußerst positives Bild. Vor Beginn der subkutanen Substitution benötigte jeder Patient 0,7 Tage/Jahr. Demgegenüber betrug der Zeitaufwand im Jahre danach 0,2 Tage/Jahr.²³ Da im Laufe der SCIG Behandlung eine Patientin ein Kind gebar, konnte in dieser Studie sogar die Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsart bei Schwangerschaft und Geburt gezeigt werden – der Serum-IgG-Spiegel der Mutter betrug 8,3 g/L und der des Nabelschnurblutes 12,0 g/L, so dass mit 1,4 ein normales Verhältnis von Nabelschnur- und Mutter-IgG erzielt wurde. Diese Beobachtung wurde in einer späteren Studie bestätigt, die explizit die Wirksamkeit der SCIG Therapie bei Schwangeren mit Immundefekten untersucht.²⁷

1.2.3 Vergleich von SCIG und IVIG

In einer offenen cross-over Multicenterstudie verglichen Chapel et al. erstmals die Wirksamkeit der intravenösen und der subkutanen Ersatztherapie direkt miteinander.²⁸ Nach einer Randomisierung erhielten die Patienten (n=30) eine Therapie mit intravenösem oder subkutanem IgG und wurden nach einem Jahr auf die jeweils andere Behandlungsform umgestellt. Die Studie fand in drei klinischen Zentren statt, zwei davon in England und eines in Schweden. Es wurden in beiden Behandlungsperioden äquivalente Dosierungen verwendet. In den englischen Zentren wurden 400 mg/kg/Monat verabreicht, die auf zwei- bis vier Gaben bei intravenöser, bzw. auf vier bei subkutaner Substitution aufgeteilt wurde. In Schweden

verabreichte man dagegen eine Dosis von 600 mg/kg/Monat, die in beiden Fällen auf zweimal gesplittet wurde.

Um die Wirksamkeit der Behandlungsformen effektiv miteinander vergleichen zu können, wurden Anzahl und Schweregrad der während einer Therapie aufgetretenen Infektionen untersucht. Zudem wurden sogenannte Infektionsscores gebildet um die Vergleichbarkeit zu verbessern, in denen leichte Infektionen einfach und schwere doppelt gewertet wurden. Als weitere, nachrangige Beobachtungskriterien wurden die Dauer der Infektionen, sowie die dadurch entstandenen Fehltage in Schul- bzw. Arbeitsbereich gewertet (Tab.1).²⁸

| Therapie | Infektions-Score/Patient/Jahr | Anzahl der Infektionen | | Dauer der Infektionen (Tage/ Patient/ Jahr) |
|----------|-------------------------------|------------------------|--------|---|
| | | mittelschwer | schwer | |
| IVIG | 4,12 | 163 | 2 | 72 |
| SCIG | 3,82 | 121 | 1 | 49 |

Tabelle 1: Infektionsauswertung bei IVIG und SCIG in der cross-over Multicenterstudie von Chapel et al.²⁸

Es zeigte sich, dass hinsichtlich der Anzahl der Infektionen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Es wurde für IVIG ein durchschnittlicher Infektionsscore von 4,12 gemessen, für die SCIG Substitution 3,82. Auch in der Anzahl der leichten (163 bzw. 121) und schweren (2 bzw. 1) Infektionen, sowie in der durchschnittlichen Dauer (87 bzw. 73 Tage in England und 56 bzw. 25 Tage in Schweden) war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Gleiches galt für versäumte Schul- und Arbeitstage. Bei beiden Behandlungsformen betrug der Schul- bzw. Arbeitsausfall durchschnittlich 12 Tage. Die leicht positivere Tendenz der SCIG Therapie gegenüber ihrer intravenösen Alternative wurde mit den kürzeren Infusionsabständen erklärt, worauf auch die etwas höheren IgG-Serumspiegel zurückgeführt wurden (7,8-8,4 g/L bei IVIG und 8,0-9,1 g/L bei SCIG).²⁸

Dennoch gaben 16 der 30 Patienten bei einer abschließenden Befragung der IVIG-Therapie den Vorzug, wohingegen nur 10 Patienten SCIG präferierten. Die restlichen 4 Patienten waren ohne Präferenz.

1.2.4 Patientenwahrnehmung bezüglich der Wirksamkeit von SCIG

Auch die Beurteilung der Patienten über den von ihnen wahrgenommenen eigenen Gesundheitszustand in Folge der subkutanen IgG-Substitutionstherapie verdeutlicht die gute Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode. Gardulf et al. verglichen die protokollierten Aussagen und Befragungen von zwei Patientengruppen mit primären Immundefekten. Eine der Gruppen war ohne Substitutionstherapie (10 Patienten), die andere Gruppe (15 Patienten) wurde zuvor IMIG oder IVIG behandelt.²⁹ Sie befragten beide Gruppen vor Studienbeginn und nach 18 Monaten SCIG Therapie.

Dabei wurden nicht nur die beiden Gruppen miteinander verglichen. In die Untersuchungen wurden verschiedene Referenzgruppen einbezogen, die sich aus einer randomisierten Gruppe der Stockholmer Bevölkerung, einer Gruppe von Teilnehmern eines Krankenschwesternseminars, sowie aus Gruppen mit anderen chronischen Krankheiten (Nierentransplantations-, Rheuma-, Dialysepatienten) zusammensetzten.

Die Befragung der unbehandelten Patienten vor Substitutionsbeginn ergab, dass diese ihren Gesundheitszustand als sehr schlecht einstufen und insofern mit den Äußerungen der anderen chronischen Patienten übereinstimmen. Darin bestand ein signifikanter Unterschied zu der Referenzgruppe der Stockholmer Bevölkerung. Des Weiteren beschrieben die unbehandelten Patienten sich als häufig an Infektionen erkrankt und gaben sich auf einer Skala von 0-100, auf der 100 „immer an Infektionen erkrankt“ darstellte, einen Durchschnittsscore von 79. Der Indexscore der Teilnehmer des Schwesternseminars betrug im Gegensatz 16.

Diese 10 unbehandelten Patienten äußerten Angst vor eventuellen Infektionsmöglichkeiten, und potentiellen Infektionsherden wie öffentliche Verkehrsmittel. Zudem gaben sie an, kranke Personen zu meiden.

Die Gruppe der bereits vorbehandelten Patienten bewertete ihren Funktionsstatus vor der Substitution ähnlich wie die Unbehandelten. Nach 18 Monaten subkutaner Behandlung war aber, abgesehen von ihrer Mobilität und ihren sozialen Aktivitäten (Sport u.ä.), kein weiterer Unterschied mehr zu den Referenzgruppen festzustellen. Auch verbesserte sich der von ihnen wahrgenommene eigene Gesundheitszustand unter SCIG erheblich (Indexscore von 62 auf 72) und die Patienten registrierten bei sich sowohl weniger Infektionen als auch eine geringere Angst zu erkranken.^{26,29}

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass nach 18 Monaten subkutaner Infusionen zwischen den Gruppen der vorbehandelten und der nicht vorbehandelten Patienten bei keiner Untersuchung Unterschiede im Gesundheitsbild mehr festgestellt werden konnten.

Diese positive Patientenwahrnehmung wurde nicht zuletzt durch weitere Studien erhärtet, bei denen die subkutane Ersatztherapie mit Immunglobulinen von den Erkrankten als eine attraktive Behandlungsform beschrieben wurde, die effektiv vor Infektionen schützt.³⁰

1.2.5 Pharmakokinetik der SCIG-Therapie

Der Erfolg der subkutanen IgG-Ersatztherapie ist zu einem großen Teil auch auf die besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Infusionsart zurückzuführen. Bei intravenösen Infusionen kommt es zu einem sehr schnellen Anstieg des IgG-Serumspiegels und das Maximum wird sofort nach Infusionsgabe erreicht. Dagegen besteht bei der SCIG Therapie eine verzögerte Aufnahme des Immunglobulins, so dass der Maximalwert im Blut erst am zweiten bis vierten Tag erreicht wird (Abb.2).

Pharmakokinetik - IgG-Spiegel (Mittelwert mit Standardabweichung)

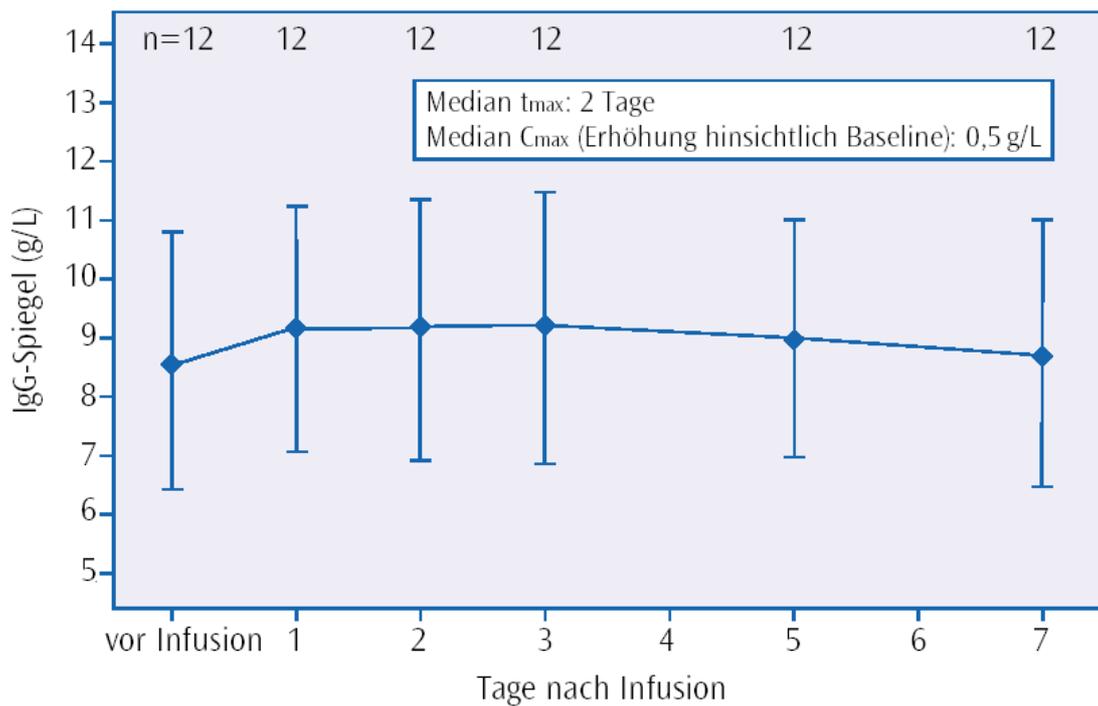


Abb. 2: Pharmakokinetisches Profil des IgG-Serum-Spiegels bei subkutaner Substitutionstherapie.³¹

Im Gegensatz zur IVIG Therapie, bei der der Spiegel nach einer Infusion rasch abfällt, kann so durch die subkutane Gabe ein konstanter Serum-IgG-Wert erlangt werden.^{32,33} Hierzu tragen auch die kürzeren Abstände zwischen den Infusionen bei, die in der Regel ein- bis zweimal in der Woche und nicht nur einmal monatlich verabreicht werden, wie dies häufig bei der intravenösen Behandlungsform der Fall ist. Eine zusätzliche pharmakokinetische Eigenschaft der SCIG Therapie besteht darin, dass es möglich ist, durch tägliche subkutane Infusionen in der ersten Woche (*Loading Doses*), bereits nach einer Woche ein Steady State des Serumspiegels zu erzielen. Dies ist bei wöchentlichen Infusionen ansonsten erst nach sechs Monaten erreicht.³⁴ Die spezielle Pharmakokinetik der SCIG Therapie führt also durch konstant hohe Serumspiegel zu einem besseren Schutz vor Infektionen.

1.3 Nebenwirkungen

Während unter der Anwendung der IVIG Therapie von zahlreichen Nebenwirkungen berichtet wurde, wie kardiovaskulären, bzw. cerebrovaskulären Thromboembolien³⁵ (auf Grund blutverdickender Eigenschaften), akutem Nierenversagen³⁶, aseptischer Meningitis³⁷, machten schon die Studien zur langsamen subkutanen Substitution von Immunglobulinen deutlich, dass die SCIG Therapie außergewöhnlich gut vertragen wird.^{19,22} Trotz der schnelleren Infusionsgeschwindigkeit traten auch bei schneller oder subkutaner-express Ersatztherapie keine, bzw. nur leichte systemischen Gegenreaktionen auf (Schwindel, Ermüden, Frösteln), und es wurden einzig die üblichen, mit dieser Applikationsform einhergehenden transienten lokalen Reaktionen festgestellt (Schwellung, Rötung, Empfindlichkeit).^{23,24}

Bei einem Vergleich der Häufigkeit von systemischen Gegenreaktionen in Folge der Anwendung verschiedener Immunglobulin-Darreichungsformen, zeigten Gardulf et al., dass die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen für intravenöse Infusionen bei 14 Prozent (kumulierte Häufigkeit), bei für die intramuskuläre Behandlung bei fünf Prozent und für die subkutane Therapie bei unter einem Prozent lag.³⁸ Indem sie die Nebenwirkungen in leichte, mäßige, schwere und anaphylaktoide Reaktionen unterteilten, konnten sie außerdem beobachten, dass die meisten Nebenwirkungen unter SCIG Therapie leicht und vorübergehend waren. Es wurde weder von schweren, noch von anaphylaktoiden Reaktionen berichtet und bei keiner der leichten und mäßigen Nebenwirkungen war eine medizinische Behandlung nötig (Tab.2).²⁶

| Therapie | Anzahl der Verabreichungen | Nebenwirkungen | | | Anaphylaktische Reaktionen |
|----------|----------------------------|----------------|--------|--------|----------------------------|
| | | mild | mittel | schwer | |
| SCIG | 33.168 | 100 | 6 | 0 | 0 |
| IMIG | 9.554 | 430 | 25 | 16 | 15 |
| IVIG | 1.416 | 146 | 46 | 0 | 0 |

Tabelle 2: Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen bei SCIG, IMIG und IVIG Substitutionstherapie.²⁶

Hervorzuheben ist außerdem, dass sogar bei Patienten, die zuvor schwere systemische und anaphylaktische Nebenwirkungen unter IMIG oder IVIG Therapie erlitten, die subkutane Applikation ohne erneutes Auftreten schwerer Gegenreaktionen angewendet werden konnte. Für dieses Patientenkollektiv ist die subkutane Therapie die einzige Möglichkeit einer suffizienten Substitution und somit ein sicherer Schutz vor lebensbedrohlichen Infektionen.^{16,26,38}

Allgemein ist darauf hinzuweisen, dass bei allen Plasma-Präparaten wie es auch Immunglobulin-Präparate sind, die Möglichkeit einer Übertragung viraler Erkrankungen besteht. Während bei der SCIG Therapie bisher kein Fall einer viralen Infektion bekannt ist, wurde bei Behandlungen mit IVIG in den 80er und 90er Jahren in Europa und USA mehrmals über Infektionsübertragungen von Hepatitis B und C berichtet. Bei der IMIG Therapie wurden Übertragungen von Hepatitis B, jedoch nie von Hepatitis C beobachtet.³⁸

Dies ist vor allem auf die Unterschiede in der Aufbereitung der Präparate zurückzuführen, und durch die spezifischen Abbauvorgänge der unterschiedlichen Applikationsformen zu erklären. Heutzutage wird jedoch durch aufwändige Fraktionierungs- und Reinigungsverfahren garantiert, dass die Chance einer unerwünschten Virusinfektion minimiert wird.

Die subkutane Therapie mit Immunglobulinen stellt also für Erwachsenen mit Immundefekterkrankungen eine optimale Behandlungsform dar.

Die Substitutionstherapie bei Kindern soll im nächsten Abschnitt untersucht werden.

2. Behandlung von Kindern

Schon bald nach den ersten Studien zur langsamen IgG-Substitution bei Erwachsenen, kam es zur ersten Anwendung der langsamen SCIG Therapie bei Kindern. Zwar stellt streng genommen der oben geschilderte Bericht von Bruton aus dem Jahr 1952 die erste Kinderstudie zur subkutanen Ersatztherapie dar, allerdings wurde die SCIG Forschung auch bei Kindern erst ab Anfang der 80er Jahre extensiv weiter betrieben. So beschrieben 1982 Ugazio et al.³⁹ in ihrer Studie die langsame subkutane IgG-Substitution. Erst 10 Jahre später (1993) berichteten Thomas et al.⁴⁰ über die schnelle SCIG Therapie bei Kindern. Im Folgenden sollen analog zum vorhergehenden Abschnitt die Vorgehensweise, Wirksamkeit und eventuelle Gegenreaktionen der SCIG Therapie bei Kindern betrachtet werden.

2.1 Vorgehensweise

Entsprechend der Vorgehensweise bei Erwachsenen wird auch bei Kindern eine 16% Lösung eines intramuskulären IgG-Präparats frei von Konservierungsstoffen mit Hilfe einer batteriebetriebenen Pumpe und eines Infusionssets subkutan verabreicht.^{21,40,41} Punktionsstellen sind auch hier Bauch und Oberschenkel, die Infusionsmengen pro Stelle betragen zwischen 5 und 10 ml. Es werden dabei nicht mehr als zwei Infusionssets gleichzeitig benutzt. Bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1-20ml/h bekommen die Kinder 100 mg/kg in der Woche injiziert, so dass wiederum die empfohlene Dosis von 400 mg/kg/Monat erreicht wird.^{21,39,40,41} Auf Grund des geringeren subkutanen Gewebes bei Kindern und den damit verbundenen größeren Unannehmlichkeiten durch die Injektion der Nadeln, kann zusätzlich eine EMLA-Creme oder -Pflaster zur Erleichterung verwendet werden.²¹

2.2 Wirksamkeit

2.2.1 Langsame SCIG Therapie

Schon durch die ersten Studien zur langsamen SCIG Therapie bei Kindern wurden die positiven Ergebnisse der Erwachsenenstudien bestätigt. Auch hier kam es durch die Infusionen zu einem drastischen Anstieg des Serum-IgG-Spiegels, so dass, beschleunigt durch Loading Doses, ein Steady State oberhalb der unteren Werte für Normalkontrollen erzielt werden konnte (Abb.3).³⁹

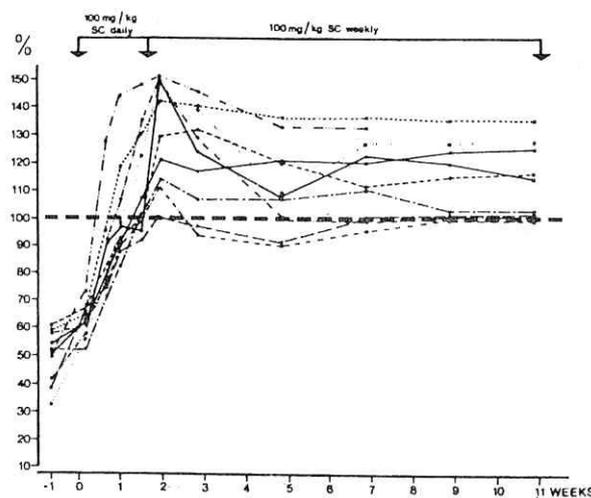


Abb. 3: Anstieg des IgG-Spiegels nach SCIG bei Kindern.³⁹

Auch bei Kindern wurden keine neuen Infektionen während der subkutanen Behandlung beobachtet.^{16,39}

2.2.2 Schnelle SCIG Therapie

Ebenso wirksam wie die langsamen subkutanen Infusionen stellte sich auch die schnelle SCIG Therapie bei Kindern dar. Gaspar et al.²¹ bewiesen in ihrer Studie aus dem Jahr 1998, dass sowohl zuvor unbehandelte Kinder (n=11) mit primären Immundefekten durch die subkutane Substitutionstherapie innerhalb von drei, spätestens sechs Monaten, eine mit

altersgleichen Normalkontrollen vergleichbare IgG-Konzentration im Blut erreichten, als auch mit IMIG oder IVIG vorbehandelte Kinder (n=15) ihre Serumspiegel beibehielten oder sogar noch verbesserten. Es traten während des durchschnittlichen Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren (Spannweite 6 Monate – 3,5 Jahre) keine schweren Infektionen und keine infektionsbedingten Hospitalisierungen auf. Zusätzlich konnten für die Gruppe der vorher unbehandelten Patienten ein Rückgang der benötigten Antibiotika und eine Reduktion der Häufigkeit von Infektionen beobachtet werden. Für die vorbehandelte Gruppe kam es hingegen in diesen Punkten zu keiner Veränderung.²¹ Diese gute Wirksamkeit der schnellen SCIG Therapie, wurde durch weitere Studien bestätigt. Diese kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch die schnellen Infusionen bei Kindern ein hoher Anstieg des Serumspiegels zu verzeichnen ist, und vorher aufgetretene Infektionen drastisch verringert werden konnten.^{15,40}

2.3 Nebenwirkungen

Ähnlich der subkutanen Applikation von Immunglobulinen bei Erwachsenen wird diese Therapieform auch von Kindern ausgesprochen gut vertragen. Sowohl in der Studie von Gaspar et al., als auch in früheren Studien wurden keine schweren oder anaphylaktoiden Gegenreaktionen beobachtet.^{16,21,40,41} Es wurden einzig die mit dieser Behandlungsform verbundenen lokalen Nebenwirkungen, wie Verhärtungen, Schwellungen und Rötungen festgestellt, die allerdings nur transienter Natur waren und nach spätestens 24 Stunden verschwanden.²¹ Auch wurden diese lokalen Reaktionen von den Eltern niemals als ernsthaft angesehen.⁴¹

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Kindern mit primären Immundefekten die SCIG-Therapie äußerst zweckdienlich ist. Sie ist nicht nur gut durchführbar, sicher und

effektiv, sondern sie ist gerade bei Kindern, die oftmals schlechte Venenverhältnisse aufweisen, eine optimale Lösung der Applikationsfrage.

3. Verbesserung der Lebensqualität durch Heimselbstbehandlung

Mehrere Studien belegen, dass auch die subkutane Heimtherapie bzw. Heimselbsttherapie gleichermaßen von Erwachsenen^{16,23,24,30} und Kindern^{21,39,40} geschätzt und gut vertragen wird. Bei subkutaner Behandlung stellt die Anwendung zu Hause ein entscheidendes Therapie-Merkmal dar und wurde schon seit den ersten Studien Anfang der 80er praktiziert.^{39,42} So ist es üblich, dass die Patienten nach einer kürzeren betreuten Phase in der Klinik (1-6 Monate), in der sie mehr über ihre Krankheit erfahren und die selbstständige Durchführung der SCIG Substitution erlernen, in die Heimtherapie entlassen werden. Ziel ist es, dass die Patienten ihre Behandlung eigenständig, oder im Fall kleiner Kinder mit Hilfe der Eltern, zu Hause fortführen können.³⁰ Im Gegensatz dazu wurde die Heimtherapie für die intravenöse Behandlung trotz der längeren Historie dieser Applikationsform erst 1986 erwähnt.⁴³ Zwar wurde in den USA eine IVIG Heimtherapie angewandt, jedoch wurde diese in Deutschland wegen der möglichen Haftung des behandelnden Arztes nicht praktiziert.

Im Falle der subkutanen Ersatztherapie konnte gezeigt werden, dass das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch eine Heimtherapie sogar sank.^{38,44}

In einer skandinavischen Multicenterstudie in den Kliniken Stockholm, Kopenhagen und Oslo untersuchten Gardulf et al. die Wahrnehmung und Akzeptanz der subkutanen Heimselbstbehandlung.³⁰ Nach einer sechsmonatigen Lernperiode setzten die Patienten (n=115) ihre Behandlung selbstständig zweieinhalb Jahre (Median) zu Hause fort und wurden im Anschluss nach ihrer Meinung über die Heimtherapie befragt. Es stellte sich heraus, dass die Mehrzahl der Patienten mit der Option der eigenständigen subkutanen Therapie zu Hause sehr zufrieden waren (88%) und diese Behandlungsart beibehalten wollte (93%). Der größte Zugewinn war für die meisten die vermehrte Unabhängigkeit, Freiheit und Flexibilität.⁴⁵ Aber

auch die Ersparnis des Weges zum Krankenhaus, die geringeren Fehlzeiten in Schule oder Arbeit, die Verringerung des Krankheitsgefühls und das Freimachen von Klinikressourcen für andere Patienten stellten für sie vorteilhafte Punkte dar.

In einer Studie von Gardulf et al.⁴⁵ konnte gezeigt werden, dass die subkutane Heimselbsttherapie mit Beriglobin® den mittleren Lebensqualitäts-Index (Skalenbereich 15 – 105; die maximale Punktzahl von 105 bedeutet die höchst mögliche Zufriedenheit mit der IgG-Behandlung) signifikant verbesserte (Abb.4). Die zeitliche und emotionale Belastung der Eltern durch die Erkrankung ihres Kindes konnte reduziert und familiäre Aktivitäten mussten seltener unterbrochen werden. Sowohl Erwachsene als auch Kinder betonten die größere Unabhängigkeit, die Bequemlichkeit der Therapie und die geringere Beeinträchtigung in der Arbeit/Schule. Die aktive Teilnahme an der Behandlung der Krankheit förderte die Eigenverantwortlichkeit und die Compliance der Patienten.

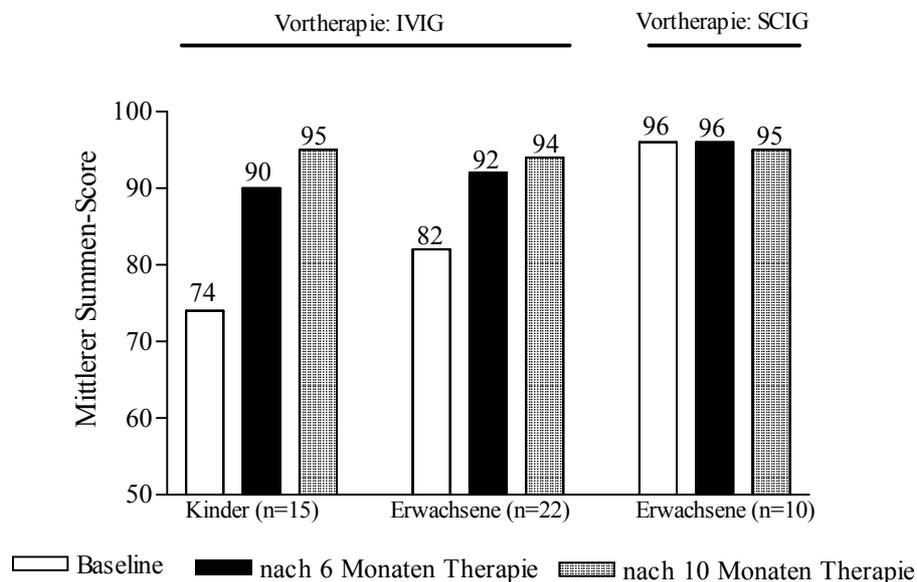


Abb. 4: Entwicklung des Lebensqualitäts-Index bei Kindern und Erwachsenen unter SCIG Heimtherapie in Abhängigkeit der jeweiligen Vorbehandlungen.⁴⁵

Diese Verbesserung der Lebensqualität bestätigte sich nicht nur bei zuvor unbehandelten Patienten, sondern auch bei denjenigen, die vor der subkutanen Substitution schon mit einer IMIG oder IVIG Therapie vorbehandelt wurden.²⁶

4. Kosten

Unter der Annahme, dass die IVIG und SCIG Therapien hinsichtlich der Wirksamkeit gleich gut einsetzbar sind, ist in den deutlich niedrigeren Behandlungskosten ein weiterer Faktor zu sehen, der für eine subkutane Behandlung spricht. Verglichen wurden die IMIG, IVIG und SCIG Therapien im Krankenhaus, sowie die IVIG und SCIG Behandlungen zu Hause. Es stellte sich heraus, dass die subkutane Heimtherapie kostengünstiger als sämtliche anderen Behandlungsformen ist.³⁸

Ausgehend von der Dosis der WHO-Empfehlung von 400 mg/kg/Monat, berechneten Gardulf et al. für das Jahr 1995, dass die durchschnittlichen Kosten für eine intravenöse IgG-Behandlung zu Hause 13.224 US-Dollar pro Jahr betragen, während die subkutane Heimtherapie nur mit 3.096 US-Dollar pro Jahr zu Buche schlägt. Betrachtet man nur die IVIG und die SCIG Therapien und lässt die intramuskulären Injektionen aufgrund ihrer schlechteren Wirksamkeit beiseite, dann ist auch bei einer Therapie im Krankenhaus die subkutane Applikation die günstigste Behandlungsform (4.656 US-Dollar für SCIG, gegenüber 14.124 US-Dollar für IVIG). Dabei fallen allerdings nicht nur die drei- bis vierfach höheren Kosten für die IVIG Therapie auf, sondern auch die im Vergleich zur SCIG Therapie geringe Kostenersparnis durch den Wechsel der intravenösen Behandlung im Krankenhaus zu einer IVIG Heimbehandlung. Die Ursache hierfür liegt in dem deutlich höheren Anteil des IgG-Präparats an den Gesamtkosten. Dieser beträgt 51-78% bei der subkutanen und 93-99% bei der intravenösen Therapie. Berücksichtigt man, dass die Heimtherapie bei einer SCIG Applikation üblich ist, dann ergeben sich enorme Einsparungspotentiale, die gerade bei der

fortdauernden Diskussion um die Überlastung der nationalen Sozialsysteme von Bedeutung ist.³⁸

Diese potentielle Kostenersparnis wurde allerdings nicht nur für Schweden errechnet. Auch in den Niederlanden ist die subkutane Therapie deutlich günstiger (US \$5.380 für SCiG, im Vergleich zu \$9.530 bei IViG), so dass die Ausgaben um 44% verringert werden könnten⁴⁶, und auch in Neuseeland²⁰ und den USA¹⁵ sind Kostensenkungen durch eine Ausweitung der SCiG Behandlung möglich. Eine aktuelle Arbeit bestätigt diesen Trend auch für Deutschland.⁴⁷

Es ist wissenschaftlich belegt, dass die schnelle SCiG Therapie eine gut durchführbare, sichere und effektive Möglichkeit ist, Patienten mit IgG zu verhältnismäßig geringen Kosten zu behandeln.

Die Form der Therapie ist bestens für eine Heimtherapie geeignet und führt in der Regel zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

Die Akzeptanz bei den Patienten ist hoch. Dies gilt nicht nur für Erwachsene sondern auch für Kinder. Da auch die wesentlich niedrigeren Behandlungskosten für die subkutane Behandlung sprechen, kann mit SCiG auch eine Entlastung der Sozialsysteme erreicht werden.

IV. Klinische Studie ^{48,49,50,51,52}

Seit 1997 werden in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München Patienten mit SCIG-Therapie betreut. Um diese umfangreichen Erfahrungen festzuhalten, wurden in einer Studie 30 der momentan 40 betreuten Patienten retrospektiv ausgewertet.

Im folgenden Abschnitt sollen neben den Angaben zu Patienten und Methodik auch die Kriterien und Ergebnisse der oben erwähnten Studien zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Kosten, Akzeptanz und Lebensqualität untersucht werden.

1. Patienten

30 Patienten mit einem Alter zwischen 5 Jahre 9/12 und 50 Jahre 9/12 (Median 18 Jahre 5/12), konnten in die retrospektive Auswertung aufgenommen werden. Als Diagnosen fanden sich 9 x X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (Morbus Bruton), 14 x “Common Variable Immunodeficiency“ (CVID; ein Patient leidet außerdem an einem IgG2/4-Subklassendefekt), 2 x Hypogammaglobulinämie (einmal kombiniert mit einem IgG4-Subklassendefekt) und 5 x sonstige B-Zell-Defekte (nicht klassifizierter B-Zell-Defekt, ICF-Syndrom, Nijmegen-Breakage-Syndrom, IgG3-Subklassendefekt und SCID). (Abb.5)

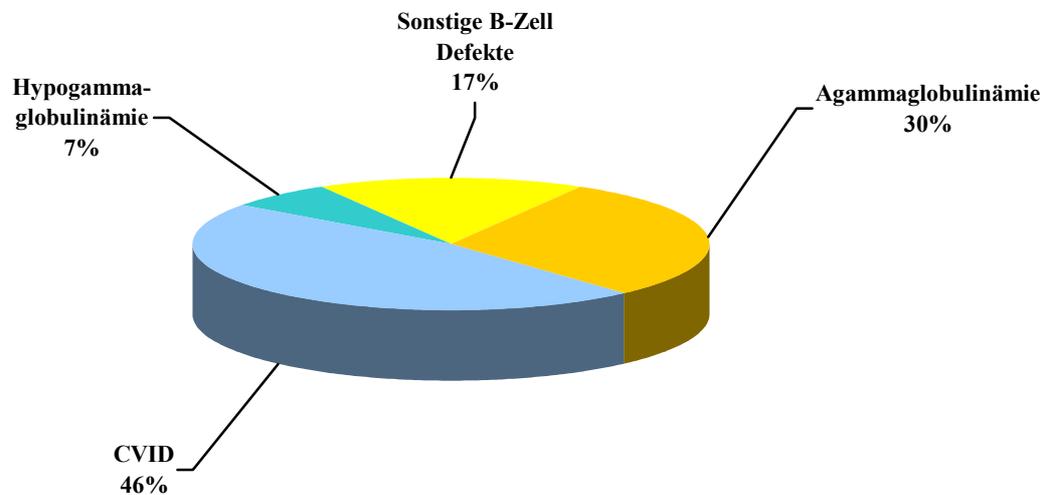


Abb. 5: Übersicht über die Verteilung der Krankheitsbilder (n = 30)

Durch die Auswertung der Patientenakten wird ersichtlich, dass 27 der betreuten 30 Patienten bereits eine IVIG Vortherapie erhalten haben, deren Dauer im Median 4 Jahre 2/12 betrug (2 Monate – 24 Jahre). Durch diese Form der Ersatztherapie lag der Median des IgG-Spiegels aller mit IVIG Vorbehandelten bei 563 mg/dl (256 – 871 mg/dl). Der mediane Spiegel ohne Therapie betrug dazu im Vergleich 92 mg/dl (10 – 647 mg/dl). Allerdings kam es im Zuge der IVIG-Therapie bei 16 der 27 Vorbehandelten zu diversen Nebenwirkungen. So litten 14 Patienten unter leichten Beschwerden in Form von Hautreaktionen, Übelkeit, Frieren, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, Nasenbluten, Kaltschweiß und Schwindel. 9 Patienten erfuhren mittelschwere Nebenwirkungen wie Lymphadenitis, pulmonale Verschlechterung, Erbrechen, Tachykardie und Schüttelfrost. Bei 2 Patienten traten hingegen in Folge der IVIG Behandlung schwere Zwischenfälle auf, die sich durch eine Schocksituation und Kollapszustände zeigten. Systemische Nebenwirkungen im Sinne eines

anaphylaktischen Schocks stellten sich jedoch nicht ein. Die Auswertung zeigte auch, dass 2 Patienten vor ihrer IVIG-Therapie bereits eine IMIG-Substitution erhielten.

Der Grund für die Umstellung von der intravenösen Substitutionstherapie auf eine subkutane Immunglobulin-Gabe lag bei 6 Patienten in der Unverträglichkeit der IVIG-Behandlung. Des Weiteren führte die schlechte Venensituation 6 Patienten zu SCIG. Bei den übrigen 15 Patienten war es der eigene Wunsch, bzw. der Wunsch der Eltern, nach einem Wechsel der Behandlungsform. (Abb. 6)

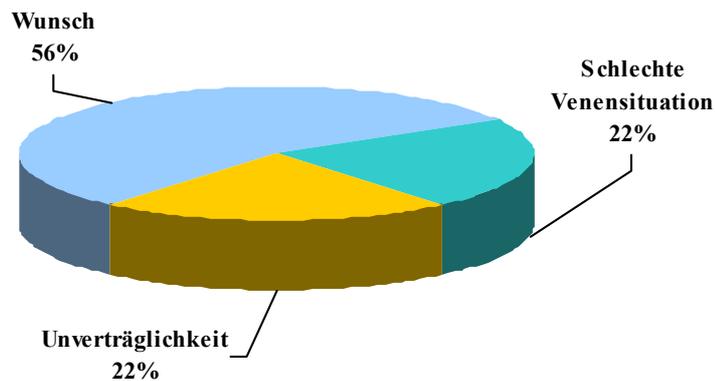


Abb.6: Übersicht über die Verteilung der Umstellungsgründe

2. Methoden

Alle 30 Patienten erhalten seit der Patienteneinschulung, regelmäßig subkutane Infusionen mit zwei batteriebetriebenen Pumpen, die zur simultanen Applikation an zwei Injektionsstellen (Oberschenkel oder Bauch) eingesetzt werden. Pro Einstichstelle werden 10 ml/h verabreicht, bei einer medianen Dosierung von 100 mg/kg/Woche (71 – 183 mg/kg/Woche), was auch der empfohlenen Dosis der WHO entspricht. Bei der Patientenschulung erlernten die Patienten,

bzw. deren Eltern, bei viermaligen, in wöchentlichen Abständen festgesetzten, ärztlich betreuten Terminen die selbständige Durchführung der subkutanen Immunglobulin-Gabe. Tabelle 3 stellt die genaue Abfolge der dabei zu beachtenden Schritte dar und wird durch einzelne Fotografien verdeutlicht.

| Schritt | Praktische Durchführung der subkutanen Immunglobulin-Applikation |
|---------|--|
| 1. | Entnahme der Ampullen aus dem Kühlschrank ca. eine halbe Stunde vor Therapiebeginn (keine Behandlung bei starkem Unwohlsein oder Fieber) |
| 2. | Ordentlicher, gereinigter Arbeitsplatz Bereitstellen der benötigten Materialien , Überprüfung der Pumpen (Foto 1) |
| 3. | Anaphylaxiebesteck an festem Ort zur Verfügung |
| 4. | Einstellung der Infusionsgeschwindigkeit |
| 5. | Gründliches Händewaschen |
| 6. | Entfernung der Plastikkappe der Ampulle und Desinfektion des Einstichgummis |
| 7. | Aufziehen der Ampulle mit Einmalspritze und Kanüle oder mit Hilfe eines Adapters (Foto 2) |
| 8. | Kanüle entsorgen |
| 9. | Butterfly oder subkutanes Infusionsset an der aufgezogenen Spritze befestigen und Entfernung der überflüssigen Luft (Foto 3) |
| 10. | Auswahl der Injektionsstelle am Bauch oder Oberschenkel und deren Desinfektion |
| 11. | Einstich der Nadel unter 90°; bei Kindern mit wenig s.c. Fettgewebe flacher einstechen (Foto 4) |
| 12. | Aspirieren |
| 13. | Fixierung der Nadel |
| 14. | Einlegen der Spritze in die Pumpe (Foto 5) und Beginn der Infusion (Foto 6) |
| 15. | Entsorgung der verwendeten Materialien |
| 16. | Dokumentation der Chargennummer, der Dosierung und der aufgetretenen unerwünschten Reaktionen |

Tabelle 3: Ablauf der subkutanen Ersatztherapie: Darstellung des Leitfadens der praktischen Durchführung⁵⁰



Foto 1: Schritt 2 - Bereitstellen der benötigten Materialien



Foto 2: Schritt 7 - Aufziehen der Ampulle mit Einmalspritze



Foto 3: Schritt 9 - Butterfly oder subkutanes Infusionsset an der aufgezogenen Spritze befestigen



Foto 4: Schritt 11 - Einstich der Nadel unter 90°



Foto 5: Schritt 14 - Einlegen der Spritze in die Pumpe



Foto 6: Schritt 14 - Beginn der Infusion

Mit Hilfe eines Grunddaten-Erhebungsbogen und eines Verlaufsbogens konnten genauere Informationen über den Patienten und seine Krankengeschichte gewonnen werden. Angaben zur Vorgeschichte der Patienten, zur Diagnose und zum Diagnosezeitpunkt, genaue Angaben zu bisherigen Therapien, sowie zum Talspiegel unter Vortherapie und zu klinischen Komplikationen und Nebenwirkungen unter Therapie wurden anhand der Patientenakten und der Grunddatenbögen ausgewertet. Die Grunddatenbögen wurden im Rahmen der Patientenschulung, die Verlaufsbögen bei der ersten Kontrolle ca. 3 Monate nach Beginn der Heimtherapie in Zusammenarbeit mit dem Patienten ausgefüllt. Blieben dennoch weitere Fragen offen, so wurden diese unter zu Hilfenahme der jeweiligen Akten und durch zusätzliche persönliche Gespräche mit den Patienten geklärt.

Um die Effektivität der SCIG-Therapie beurteilen zu können wurden neben dem klinischen Verlauf, Dosierungen, Einlaufgeschwindigkeit, Injektionsanzahl/Woche, Talspiegel (gemessen frühestens 3 Monate nach Umstellung) und Nebenwirkungen unter SCIG festgehalten und ausgewertet. Weiterhin wurde die Infektionshäufigkeit unter dem jeweiligen Behandlungsregime gemessen. Zu beachten ist dabei, dass rezidivierende und chronische Infektionen als drei und bei schwerer Ausprägung als vier Infektionen pro Jahr gezählt wurden.

Vor der ersten subkutanen Immunglobulinapplikation wurden Blutentnahmen durchgeführt um eine Virusübertragung über IVIG auszuschließen. Eine Hepatitis-Serologie und eine HIV-Testung gehörten genauso zur Routine wie eine Talspiegelbestimmung. Kontrollen unter SCIG erfolgten 3 Monate nach Umstellung und danach bei guter Klinik alle 6 Monate - an diesen Terminen wurden Spiegelkontrollen durchgeführt, außerdem BB, CRP, klin. Chemie und 1/Jahr HIV-PCR, HBV-PCR und HCV-PCR.

3. Präparate

Vor der Zulassung der ersten SCIG-Präparate in Deutschland im April 2004 erhielten die Patienten das über die internationale Apotheke bezogene schwedische Präparat Gammanorm[®]. Heute stehen den Patienten in Deutschland drei Präparate zur Verfügung, welche für die subkutane Applikation zur IgG-Substitution zugelassen sind. Es handelt sich um Beriglobin[®] (ZLB Behring GmbH)⁵³, Subcuvia[®] (Baxter GmbH)⁵⁴ und Gammanorm[®] (Octapharma GmbH)⁵⁵, welches zuletzt im Juni 2004 auch in Deutschland verfügbar wurde. Während Beriglobin[®] und Subcuvia[®] polyvalentes, humanes IgG in einer Konzentration von 160 mg/ml (16% Lösung) enthalten, liegt diese bei Gammanorm[®] mit einer 16,5% Lösung leicht höher. Die Herstellung erfolgt aus einem Spenderpool von mindestens 1000 europäischen und/oder amerikanischen Spendern. Die Spenderauswahl erfolgt nach strengen Kriterien mit einer routinemäßigen Testung auf HBV, HCV und HIV, wobei gleichzeitig verschiedene Virusinaktivierungs- und Eliminierungsverfahren in den Herstellungsprozess integriert sind. Die aktuelle Zulassung für Beriglobin[®] und Gammanorm[®] gilt für Kinder und Erwachsene, Subcuvia[®] ist für Patienten >12 Jahre zugelassen.^{53,54,55} Tabelle 4 bietet eine zusammenfassende Übersicht der bisher in Deutschland zugelassenen Präparate bezüglich Zulassungsdatum, -alter und verfügbarer Packungsgrößen.

| | Präparate | | | |
|-----------------------------------|---|------------|---|--|
| Name | Subcuvia | | Beriglobin | Gammanorm |
| Hersteller | Baxter Deutschland GmbH | | ZLB Behring GmbH | Octapharma GmbH |
| Zulassungsdatum | 11.04.2003 | 23.12.2003 | 12.2004 | 19.06.2004 |
| Zulassungsalter | Erwachsene (>18 J) | >12 Jahre | keine Beschränkung | keine Beschränkung |
| Packungsgrößen (Verbraucherpreis) | 1 x 5 ml (54,80 €) 1 x 10 ml (120 €) 20 x 5 ml (917,44 €) 20 x 10 ml (1825,49 €) | | 1 x 2ml (21,60 €) 1 x 5ml (37 €) 10 x 5ml (354 €) 10 x 10 ml (690 €) 20 x 5 ml (680,58 €) 20 x 10 ml (1370,62 €) | 1 x 10 ml (95 €) 10 x 10ml (904,50 €) 20 x 10 ml (1795,50 €) |
| €/g (billigste Verfügbarkeit) | 57,05 €/g (20 x 10 ml) | | 42,83 €/g (20 x 10 ml) | 54,53 €/g (20 x 10ml) |
| Behandlungsset | | | vorhanden (Licher) | vorhanden |

Tabelle 4: Übersicht über die drei bisher in Deutschland zugelassenen Präparate zur SCIG-Therapie.^{53,54,55}

4. Ergebnisse

In dem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren 4/12 (mediane Beobachtungsdauer pro Patient 1 Jahr 7/12; Spannweite der Beobachtungsdauer 1 Mon. – 6 Jahre 4/12) wurden insgesamt 11.751 Infusionen verabreicht. Dies sind durchschnittlich 392 Infusionen pro Patient (Spannweite 9 – 1.196 Infusionen). (Tab.5)

| Patienten | ml/Woche | Ampullenzahl | Infusionen/Woche | Infusionen/Jahr 1Jahr=52Wo | Infusionsanzahl seit Therapiebeginn |
|--------------|----------|--------------|------------------|-------------------------------|--|
| 1 | 20 | 2 | 2 | 104 | 312 |
| 2 | 40 | 4 | 4 | 208 | 243 |
| 3 | 40/50 | 4/5 | 4/5 | 234 | 878 |
| 4 | 20/30 | 2/3 | 2/3 | 130 | 217 |
| 5 | 20 | 2 | 2 | 104 | 554 |
| 6 | 10/15 | 2/3 | 2/3 | 130 | 347 |
| 7 | 50 | 4 | 4 | 208 | 347 |
| 8 | 40 | 2 | 2 | 104 | 632 |
| 9 | 30 | 3 | 3 | 156 | 728 |
| 10 | 10 | 2 | 2 | 104 | 321 |
| 11 | 30 | 2 | 2 | 104 | 156 |
| 12 | 50 | 5 | 5 | 260 | 997 |
| 13 | 60 | 3 | 3 | 156 | 870 |
| 14 | 20/30 | 2/3 | 2/3 | 130 | 433 |
| 15 | 40 | 4 | 4 | 208 | 1196 |
| 16 | 20 | 2 | 2 | 104 | 659 |
| 17 | 90/120 | 3/4 | ¾ | 182 | 1138 |
| 18 | 40 | 4 | 4 | 208 | 121 |
| 19 | 20 | 2 | 2 | 104 | 78 |
| 20 | 30 | 2 | 2 | 104 | 52 |
| 21 | 20 | 2 | 2 | 104 | 17 |
| 22 | 10 | 2 | 2 | 104 | 139 |
| 23 | 40 | 4 | 4 | 208 | 191 |
| 24 | 40 | 4 | 4 | 208 | 260 |
| 25 | 40 | 4 | 4 | 208 | 277 |
| 26 | 20/30 | 2/3 | 2/3 | 130 | 119 |
| 27 | 40 | 4 | 4 | 208 | 121 |
| 28 | 10 | 2 | 2 | 104 | 9 |
| 29 | 40 | 2 | 2 | 104 | 95 |
| 30 | 40 | 4 | 4 | 208 | 244 |
| SUMME | | | | | 11.751 |

Tabelle 5: Übersicht über die verabreichten Infusionen

Wie beschrieben soll die Effektivität einer SCIG-Therapie unter anderem durch die Beobachtung der Infektionshäufigkeit während der Behandlung untersucht werden. Die Auswertung der Infektionen unter IVIG- und SCIG-Therapie zeigt, dass im Durchschnitt Patienten mit subkutaner Substitution absolut gesehen weniger Infektionen erlitten als Patienten mit intravenöser Therapie. So kam es unter IVIG zu 26 leichten, 43 mittleren und 0,78 schweren Infektionen pro Patient, hingegen unter SCIG zu 9 leichten, 13 mittleren und 0,73 schweren Infektionen. (Abb.7)

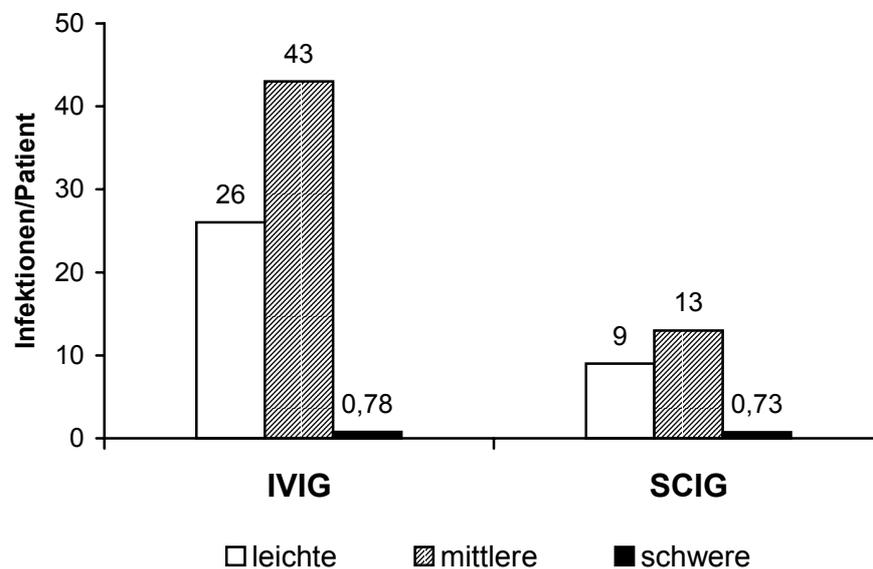


Abb. 7: Anzahl der absoluten Infektionen pro Patient unter IVIG und SCIG

Setzt man diese Pro-Kopf Ziffer in Relation zur jeweiligen Behandlungsdauer, dann ergibt sich ein ähnliches Bild: Unter IVIG konnten 5,04 leichte Infektionen/Patient/Jahr und 8,33 mittlere Infektionen/Patient/Jahr beobachtet werden, unter SCIG betragen diese 3,54 Infektionen/Patient/Jahr respektive 5,12 Infektionen/Patient/Jahr. Die mittlere Häufigkeit schwerer Infektionen/Patient/Jahr ist mit 0,15 im Vergleich zu 0,29 unter IVIG zwar kleiner als unter SCIG, allerdings sind 17 der 21 Beobachtungen unter subkutaner Ersatztherapie Infektionen von einem der 30 Patienten. Vergleicht man die Anzahl der Infektionen vor der

Substitutionstherapie (0,97 schwere Infektionen/Patient/Jahr) mit den Ergebnissen unter IVIG und SCIG, so ist eine deutliche Verbesserung ersichtlich.

Eine weitere Kenngröße, die über die Effektivität der SCIG-Therapie Aufschluss gibt ist die Anzahl der Hospitalisationen während der Behandlung. Diese Anzahl betrug im Median ohne Therapie 2,5 Hospitalisationen/Patient (Spanne 0 – 16) und unter IVIG-Therapie 1 Hospitalisation/Patient. Bei subkutaner Ersatzbehandlung konnte die Hospitalisationshäufigkeit nochmals gesenkt werden. Bei den Patienten unter SCIG-Therapie war im Median kein Krankenhausaufenthalt nötig (Spanne 0 – 10). Betrachtet man analog die Mittelwerte der Hospitalisationshäufigkeit, dann ergibt sich die gleiche Tendenz, allerdings besteht nur ein minimaler Unterschied zwischen IVIG- und SCIG-Therapie. Grund dafür ist ein Ausreißer im Datensatz, bei dem 10 Hospitalisationen unter SCIG beobachtet wurden. (Abb.8)

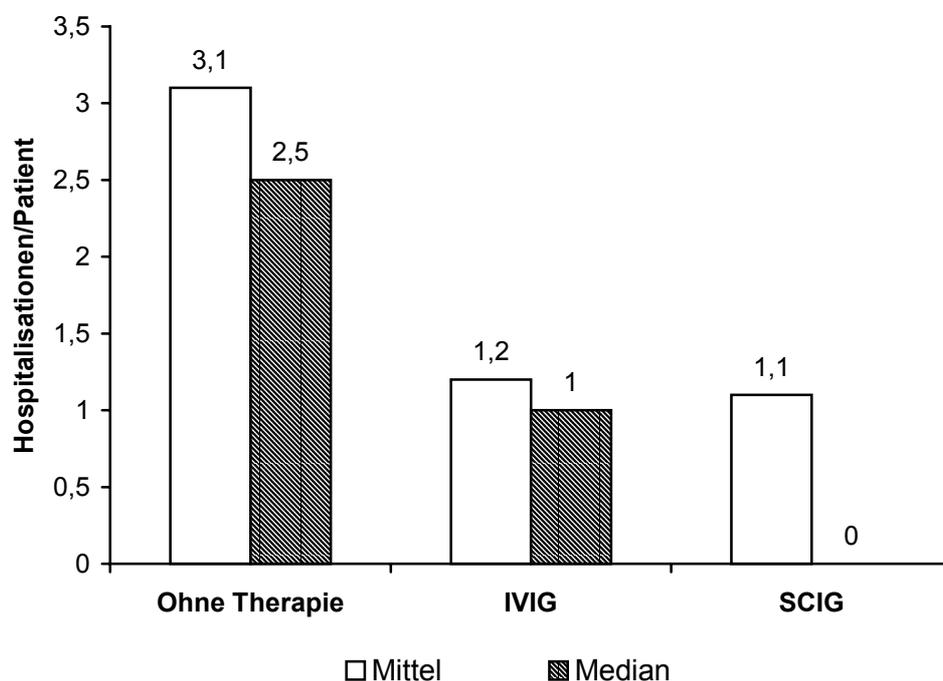


Abb. 8: Anzahl der Hospitalisationen/Patient im Mittel und Median

Hinsichtlich der Gabe von Antibiotika kam es bei keinem der Patienten zu einem erhöhten Bedarf. So benötigten unter SCIG Therapie 25 Patienten seltener Antibiotika, bei 5 blieb die Häufigkeit gleich.

Betrachtet man die medianen IgG-Talspiegel, so lagen diese bei den mit IVIG vorbehandelten Patienten bei 563 mg/dl (256 – 871 mg/dl) und zeigten unter SCIG einen ansteigenden Trend mit 741 mg/dl (496 – 1027 mg/dl) bei äquivalenter Dosierung (betrachtet wurden bei diesem Vergleich alle Patienten, die eine IVIG Therapie erhielten und zugleich länger als drei Monate mit SCIG behandelt wurden; n=25/30). Weiterhin ist die Spanne, und damit die Abweichung vom Mittel unter SCIG etwas kleiner als unter IVIG. Bei einer SCIG-Substitution wird somit im Median ein höherer Talspiegel erzielt, und die Wahrscheinlichkeit, diesen tatsächlich zu erreichen ist hoch. (Abb.9)

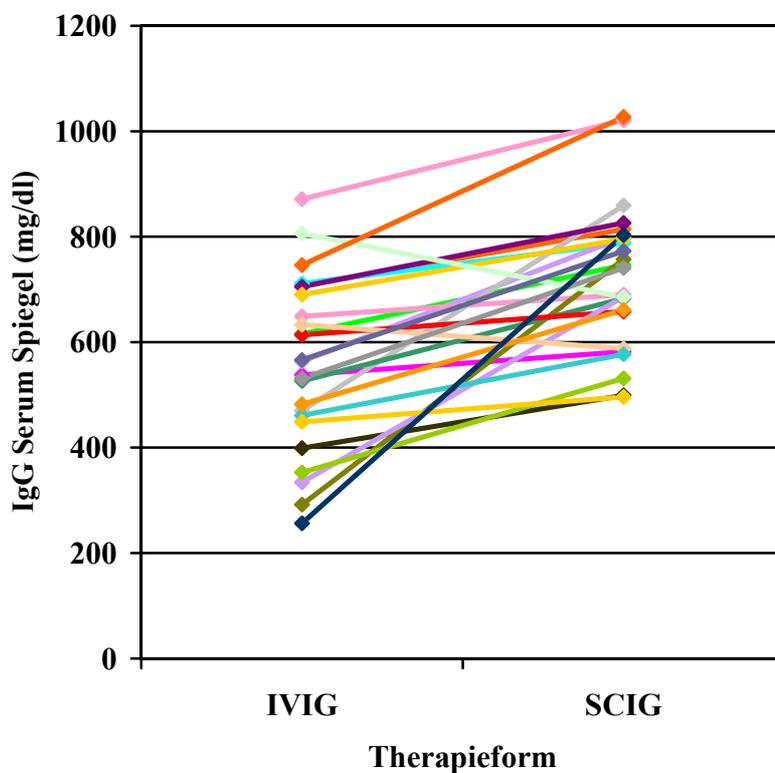


Abb. 9: Verlauf der Talspiegel bei einer Umstellung von IVIG auf SCIG (n=25/30)

Bezüglich etwaiger Nebenwirkungen unter SCIG berichteten alle Patienten von lokalen Reaktionen wie Schwellungen, Verhärtungen, Rötung und Juckreiz. Diese traten aber nur vorübergehend auf und waren zumeist nach 24 Stunden wieder verschwunden. Darüber hinaus erfuhren die Patienten eine deutliche Abnahme der lokalen Reaktionen bei längerer Therapiedauer. Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion beobachtet. Auch die 2 Patienten, die unter IVIG schwere Nebenwirkungen erlitten, vertragen die SCIG-Gabe ohne Zwischenfälle.

Weniger Infektionen sowie leichtere Infektionen, ein geringerer Bedarf an Antibiotika und höhere Talspiegel können als Indizien für die ausgesprochen hohe Wirksamkeit der SCIG-Therapie angesehen werden. Positiv zu werten ist auch die gute Verträglichkeit der Behandlungen, die durch ein Ausbleiben von schweren Nebenwirkungen belegt wird.

Des Weiteren zeigen die genannten Ergebnisse nicht nur eine objektive Verbesserung der Situation durch die SCIG-Therapie, sondern es stieg bei den Patienten auch die subjektive Zufriedenheit bei dieser Applikationsform. So gaben bei einer Befragung der 27 Patienten mit IVIG-Vorthherapie 26 von ihnen an, mit SCIG zufriedener zu sein und eine Verbesserung der Lebensqualität zu bemerken. 1 Patient empfand keinen Unterschied in den Behandlungsrouten. Niemand berichtete von einer Verschlechterung.

5. Kosten

Führt man eine Kostenanalyse zu den durch die Behandlung anfallenden Präparatskosten durch, so zeigt diese, dass der Mittelwert für SCIG-Präparate bei 19,30 EUR/kg KG/Monat liegt (Spannweite 12,30 – 31,40 EUR), für die IVIG-Präparate der 15 vorbehandelten Patienten dagegen bei 26,80 EUR/kg KG/Monat (Spannweite 14,50 – 41,50 EUR) lag. (Abb.10) Im Durchschnitt lassen sich daher bei subkutaner IgG-Substitution an reinen Präparatskosten 7,50 EUR pro kg Körpergewicht im Monat sparen. Zusätzlich zu den Präparatekosten und dem nötigen Verbrauchsmaterial fallen bei IVIG Therapie alle 3-4

Wochen die Kosten für die Klinkaufenthalte und bei SCIG die einmalige Anschaffung der s.c. Pumpen an.

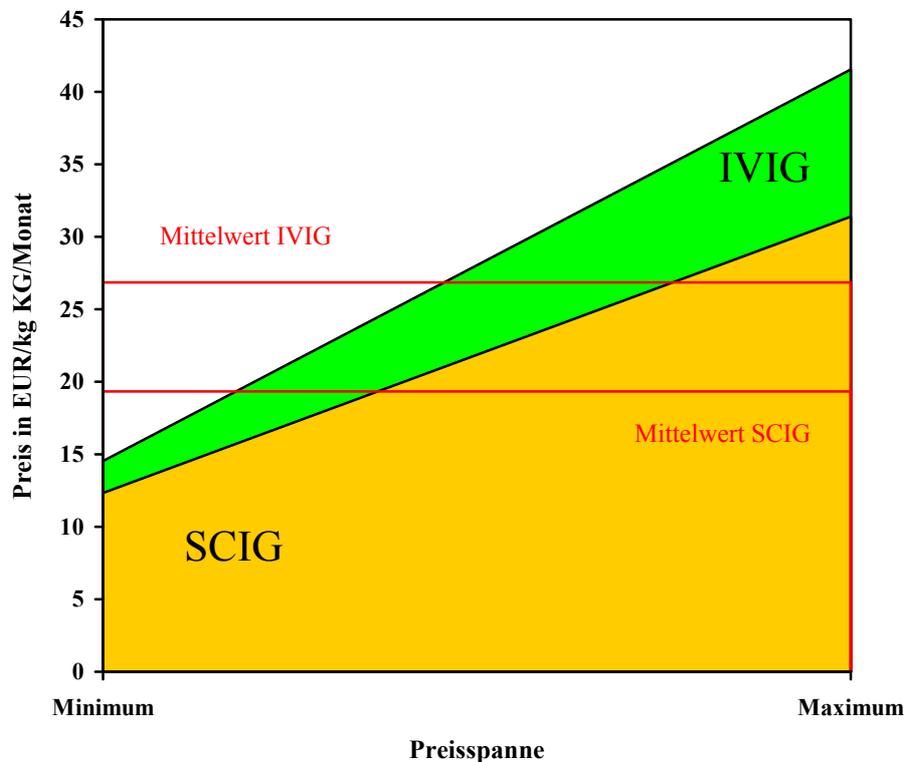


Abb. 10: Übersicht über die Kosten bei SCIG und bei IVIG

Die mehrjährigen Erfahrungen in der Immunologischen Tagesklinik der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital haben gezeigt, dass die schnelle subkutane IgG-Therapie eine gut durchführbare, sichere und effektive Möglichkeit ist, Patienten mit IgG-Defekten zu verhältnismäßig geringen Kosten zu behandeln. Die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung spiegeln die oben dargestellten Resultate der internationalen Studien wieder. Die Form der Therapie führt in der Regel zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Die Akzeptanz bei den Patienten und Eltern ist sehr gut und ein vermehrter Einsatz dieser Behandlungsform bei Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen ist in näherer Zukunft zu erwarten.

V. Patienteninteresse an SCIG

Eine Informationsveranstaltung über die SCIG-Substitution, die mit Hilfe der DSAI (Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V.) am 25.06.2003 und am 16.07.2003 organisiert werden konnte, ermöglichte den Patienten mit primären angeborenen Immundefekten, sich eine genauere Vorstellung von der subkutanen Therapie zu machen. Einblicke in die geschichtliche Entwicklung und in bisherige Studien und Daten, sowie ein Kurzfilm über die praktische Anwendung sollten den Patienten SCIG als Alternative zur IVIG vorstellen. Außerdem gab es die Möglichkeit, über offene Fragen sowie Ängste zu diskutieren.

Um die Akzeptanz und das Interesse der Patienten an der subkutanen Applikationsform als alternative Behandlungsart zu untersuchen, wurde allen betroffenen Patienten über die DSAI ein Fragebogen zugeschickt, mit der Bitte diesen ausgefüllt zurückzusenden. Dieser bestand neben einer allgemeinen Befragung zu Diagnose, Alter und momentaner Therapie aus zwei weiteren Abschnitten. Abschnitt 1, der von den Patienten auszufüllen war, die nicht an der Veranstaltung teilgenommen hatten, enthielt Fragen zum Abwesenheitsgrund, zur Bekanntheit von SCIG und zum Interesse an einer SCIG-Therapie. Abschnitt 2 richtete sich an die Teilnehmer der Veranstaltung und fragte nach dem Vorinformationsstand, dem persönlichen Eindruck von der Veranstaltung, dem Bild von SCIG als alternative Therapie und dem eigenen Interesse an einer Umstellung auf SCIG. Von allen Patienten, die diesen Fragebogen erhielten, haben ihn 25 beantwortet. Von diesen 25 Patienten hatten wiederum 5 an der Veranstaltung teilgenommen.

Die Diagnosen dieser 25 Patienten stellen sich wie folgt dar: An einer Agammaglobulinämie sind 13 Personen (52%), an CVID 9 Personen (36%) und an Hypogammaglobulinämie, Hyper-IgM und SCID jeweils 1 Person (jeweils 4%) erkrankt. Zum Zeitpunkt der Befragung erhielten 14 Patienten eine IVIG-Therapie, 10 Patienten eine SCIG-Therapie und 1 Patient

derzeit keine Therapie. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 23,44 Jahre und der Median 16,00 Jahre (SCIG: 23,29 bzw. 14,50; IVIG: 20,90 bzw. 19,00).

1. Auswertung des Fragebogens, Abschnitt 1

Bei Abschnitt 1 des Fragebogens, der bei Nicht-Teilnahme auszufüllen war, kam es zu folgenden Ergebnissen. Als Grund für die Nicht-Teilnahme an der Veranstaltung haben von den 20 Patienten 10 die Zufriedenheit mit ihrer bisherigen Therapie angegeben (derzeitige Therapieform IVIG: 8, SCIG: 2). Des Weiteren wurden eine bereits erfolgende SCIG-Behandlung (5 Patienten), die fehlende Zeit am Veranstaltungstermin (8 Patienten) und die zu weite Entfernung (8 Patienten) als Kriterien genannt. Hinzu kamen teilweise spezifische Gründe, wie zu hohe Fahrtkosten, zu hoher Zeitaufwand, fehlende Motivation des Patienten, oder die eigene private Situation als Hinderungsgründe. (Abb.11)

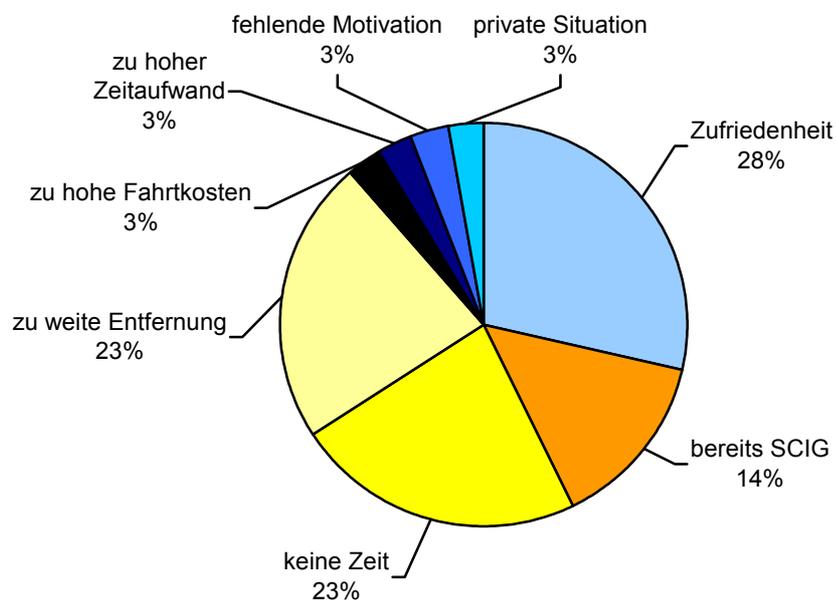


Abb. 11: Gründe für die Nichtteilnahme an der Informationsveranstaltung.
Mehrfachnennungen waren möglich, so dass von 20 Patienten 35 Antworten genannt wurden.

Bereits vor der Veranstaltung hatten 17 Patienten von der SCIG-Therapie als alternative Behandlungsform bei Immundefekten gehört (IVIG: 10, SCIG: 7). 4 dieser 17 Patienten hatten diese Frage nicht beantwortet, da sie bereits SCIG Therapie erhielten. 2 Patienten war diese Therapie-Möglichkeit dagegen nicht bekannt. 1 Patient hat diese Frage überhaupt nicht beantwortet. Nach ihrem potentiellen Interesse an einer SCIG-Behandlung befragt, gaben 10 Patienten eine positive (IVIG: 7, SCIG: 3) und 5 eine negative Antwort (alle IVIG).

Auf Grund dieser Ergebnisse aus der Auswertung der Fragebögen lässt sich also feststellen, dass die Entscheidung der Informationsveranstaltung fernzubleiben, nicht auf ein fehlendes Interesse an der SCIG-Therapie zurückzuführen ist. So haben 16 der 20 Befragten (also 80%), die nicht teilgenommen haben, ihr Fernbleiben durch ungünstige äußere Umstände (zu weite Entfernung, fehlende Zeit) oder eine bereits laufende SCIG-Therapie begründet. Auch haben 10 von 20 der Nichtteilnehmer (50%), trotz ihres Fernbleibens ein grundsätzliches Interesse an der subkutanen Immunglobulin-Ersatztherapie angegeben, während nur 5 von 20 der Patienten (25%), die den Fragebogen beantworteten, kein Interesse an einer SCIG-Behandlung bekundeten. (Abb.12)

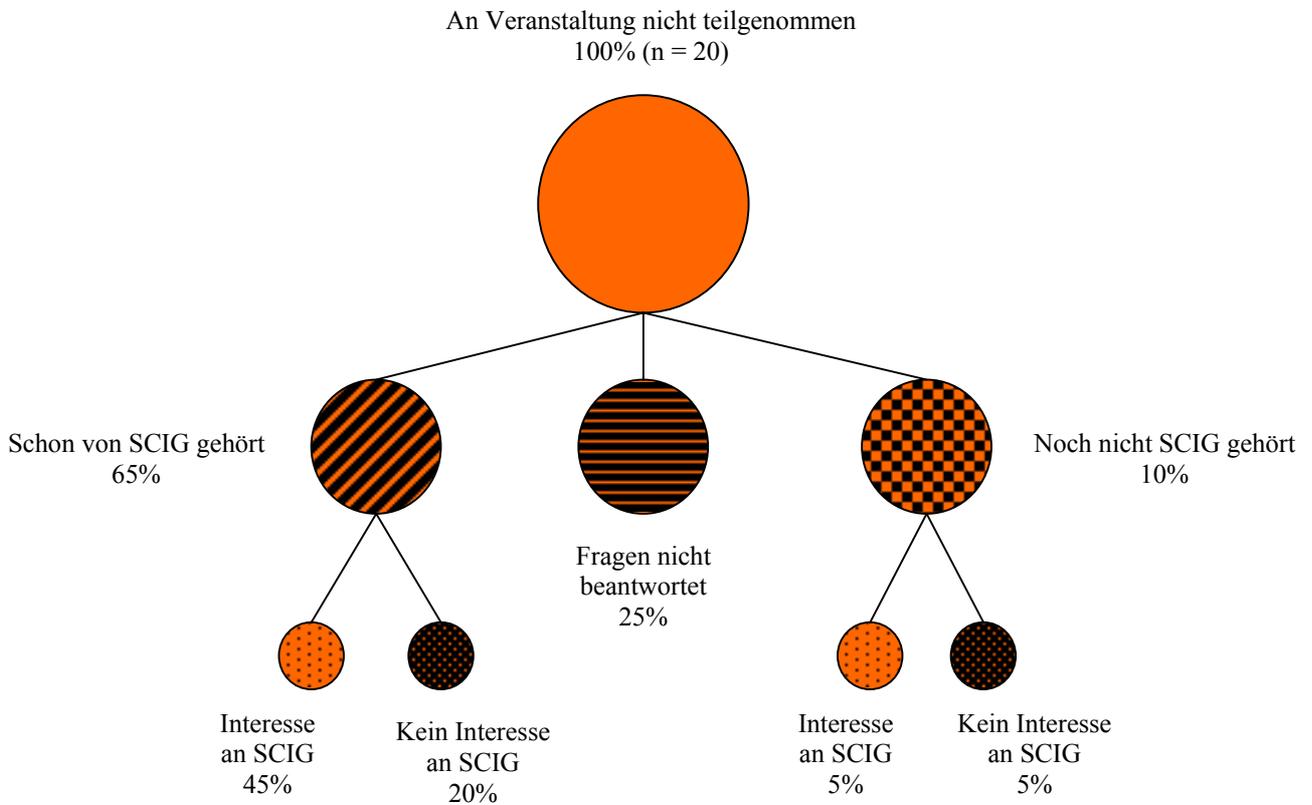


Abb. 12: Bekanntheit und Interesse an SCIG unter den Rücksendungen von Patienten, die nicht an der Veranstaltung teilgenommen haben.

2. Auswertung des Fragebogens, Abschnitt 2

Bei Abschnitt 2 des Fragebogens, der von Patienten auszufüllen war, die an der Veranstaltung teilgenommen hatten, kam es zu folgenden Ergebnissen. Wie oben schon erwähnt nahmen 5 der 25 antwortenden Patienten an der Veranstaltung teil, so dass eine umfangreichere Auswertung schwierig ist. Zudem wurde von einem Patienten nur ein Teil der Fragen beantwortet. Bei einer Analyse des generellen Tenors ist folgendes festzustellen: Aus Gründen des hohen Interesses an Alternativtherapien, sowie der Unzufriedenheit und der

aufgetretenen Komplikationen unter der bisherigen Therapie ist eine große Bereitschaft für eine SCIG-Behandlung vorhanden. Fast alle Teilnehmer (4 von 5) hatten bereits vor der Veranstaltung von dieser Therapie-Möglichkeit gehört und berichten über einen positiven Eindruck von SCIG (3x positiv, 1x neutral). Die Veranstaltung scheint ihren Teil dazu beigetragen zu haben, diesen Eindruck zu verfestigen, da sich alle bis auf einen Patienten aufgrund der Unzufriedenheit mit der bisherigen Therapie, der vermehrten Unabhängigkeit, oder einer höheren Eigenverantwortung die Umstellung auf eine subkutane Substitution vorstellen können. Interessant ist, dass ein Patient jedoch genau vor dieser größeren Eigenverantwortung zurückschreckt und daher eine Umstellung nicht in Erwägung zieht. Dennoch hält er genauso wie die restlichen 4 Patienten die SCIG-Therapie für eine gute Alternative. (Abb.13)

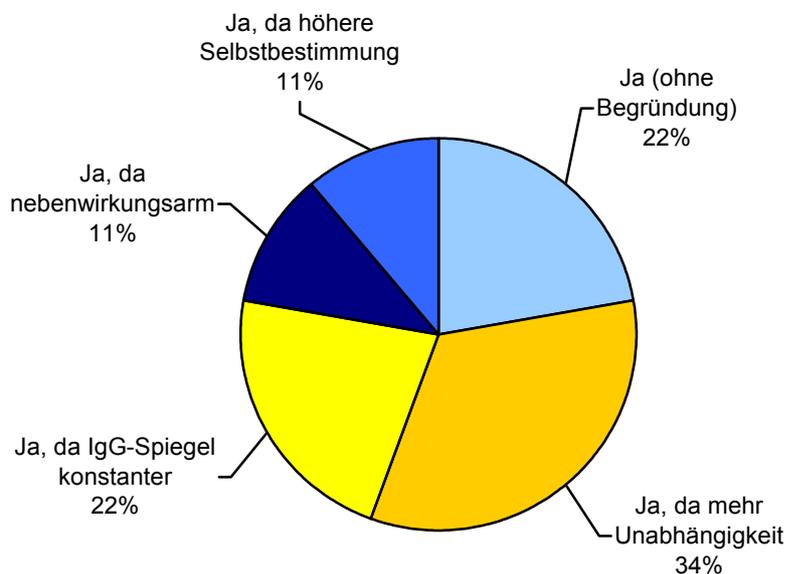


Abb. 13: „Erscheint Ihnen die SCIG-Therapie als eine gute Alternative zur bisherigen Therapie?“. Mehrfachnennungen waren möglich, so dass von 5 Patienten 9 Antworten genannt wurden.

VI. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Promotionsschrift wurde untersucht, ob die als Heimtherapie durchzuführende wöchentliche subkutane Applikation von IgG bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primären B-Zell-Defekten wirksam, effektiv, sicher und gut durchführbar ist. Die Studie basiert auf einer retrospektiven Auswertung von 30 Patienten, die in der Immundefekt-Ambulanz (IDA) der Kinder- und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München mit SCIG-Therapie betreut werden. Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Resultaten früherer Studien verglichen und diskutiert werden.

1. Wirksamkeit

Als erstes Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit soll die Veränderung der Talspiegel betrachtet werden. So ist in unserer Studie unter SCIG-Therapie ein klarer Anstieg der Spiegel im Vergleich zu den Werten ohne Behandlung zu erkennen. Dies bestätigen frühere Untersuchungen von Gardulf et al.²³, die einen Anstieg des Serum-IgG-Spiegels von 150 mg/dl auf 810 mg/dl im Median beobachten konnten. Darüber hinaus war es in unserer Studie möglich, die Änderungen der Talspiegel auch nach einer schon erfolgten Vortherapie zu beobachten. Eine klare Tendenz zur Erhöhung der Spiegel durch einen Wechsel von intravenöser zu subkutaner Behandlung konnte festgehalten werden (siehe hierzu auch Abb.9). Auch diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Gardulf et al., die eine Veränderung von 330 mg/dl auf 810 mg/dl durch die Umstellung von einer alternativen Therapie auf SCIG gemessen haben.

Chapel et al.²⁸ stellen bei ihrem Vergleich von IVIG-Substitutionstherapie und SCIG-Applikation fest, dass sich bei subkutaner Verabreichung der Immunglobuline ein Trend zu geringeren Infektionsanzahlen zeigt. Neben den ebenfalls leicht höheren Talspiegeln unter

SCIG, ist dies für Sie ein entscheidendes Argument die subkutane Ersatztherapie als mindestens ebenso wirksam wie die intravenöse Applikationsform anzusehen. Zahlreiche weitere Studien und auch Studien bei Kindern beobachten diese Reduktion der Infektionshäufigkeit und sehen darin ebenfalls die hohe Wirksamkeit der SCIG-Therapie bestätigt.^{15,21,40} Betrachtet man die Ergebnisse unserer Untersuchung sieht man eine deutliche Verringerung der Infektionshäufigkeit nach einem Wechsel von IVIG auf SCIG. Sowohl die Zahl der Infektionen pro Patient, als auch die Infektionen pro Patient pro Jahr fallen nach der Umstellung im Mittel bei den leichten und mittelschweren Infektionen geringer aus. Wie bereits bei der Vorstellung der Ergebnisse erwähnt, ist dieser Trend bei den schweren Infektionen nicht eindeutig nachweisbar, was auf einen Ausreißer im Datensatz zurückzuführen ist. Andernfalls wäre auch hier ein Rückgang der Infektionsanfälligkeit zu beobachten. (Abb.7) Die Resultate unserer Studie zeigen darüber hinaus, dass der Schweregrad der Infektionen ebenfalls gesunken ist. So waren 37,3% der Infektionen unter IVIG leichte Infektionen, 61,6% mittel schwere Infektionen und 1,1% schwere Infektionen. Unter SCIG-Therapie dagegen verteilten sich 39,6% aller Infektionen auf leichte, 57,2% auf mittel schwere und 3,2% auf schwere Infektionen. Somit haben leichte Infektionen unter SCIG relativ gesehen zugenommen und mittlere abgenommen. Eine Verschiebung hin zu leichteren Infektionen wird also deutlich. Bei Betrachtung der schweren Infektionen ist zunächst eine Zunahme der relativen Infektionshäufigkeit zu erkennen. Allerdings ist dies ebenfalls auf den Ausreißer im Datensatz zurückzuführen. Lässt man diesen Ausreißer außen vor, dann wird die relative Verschiebung hin zu einer Abnahme des Schweregrads noch deutlicher. Einschränkend muss man hinzufügen, dass bisher keine Langzeitstudie existiert, welche einen Unterschied hinsichtlich der Verhinderung von Infektionen zwischen SCIG und IVIG zeigt. Der Unterschied zwischen SCIG und IVIG in unserem Patientenkollektiv ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die meisten Patienten bereits vor SCIG lange Zeit IVIG erhielten und deshalb klinisch besser sind. Im retrospektiv erhobenen Datensatz für

IVIG sind viele Patienten eingeschlossen, bei welchen die Diagnose erst im Rahmen schwerer Infektionen gestellt wurde und danach erst bei relativ schlechtem Gesundheitszustand eine IVIG-Substitution begonnen wurde.

Ein weiterer Punkt, der für die hohe Wirksamkeit der subkutanen Ersatztherapie spricht, ist der Rückgang der Anzahl der Hospitalisationen im Vergleich zu der Anzahl der Krankenhausaufenthalte ohne Behandlung oder unter IVIG-Therapie. Kam es unter subkutaner Therapie im Mittel zu 1,1 Hospitalisationen/Patient (Spannweite 0 – 10), so wurden unter IVIG 1,2 Hospitalisationen/Patient (Spannweite 0 – 5) und ohne Therapie 3,1 Hospitalisationen/Patient (Spannweite 0 – 16) beobachtet. Repräsentativer sind jedoch die medianen Werte, da es auch bei der Messung der Hospitalisationen zu großen Ausreißern kam. Im Median betrug die Anzahl der Hospitalisationen/Patient 0, 1 und 2,5 bei SCIG, IVIG und ohne Therapie. Hier ist die Reduktion der Klinikbesuche nach Therapie-Umstellung noch deutlicher und damit einhergehend auch die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten. Von einer erhöhten Wirksamkeit in der Behandlungsrouten kann somit ausgegangen werden. Gardulf et al.²³ stellten ebenfalls den Zusammenhang zwischen den erlittenen Hospitalisationen und der Wirksamkeit einer Ersatztherapie her. Auch sie notierten eine Abnahme der Hospitalisationshäufigkeit unter SCIG.

Da bei primären B-Zell-Defekten eine lebenslange Ersatztherapie notwendig ist, fällt nicht nur der objektiven Wirksamkeit eine große Rolle zu. Um eine größtmögliche Compliance des Patienten zu erreichen ist darüber hinaus die subjektive Wahrnehmung der Wirksamkeit der Behandlung ganz entscheidend. Wie oben vorgestellt haben 26 der 27 mit IVIG vorbehandelten Patienten angegeben, mit der SCIG-Therapie zufriedener zu sein. Dies liegt nicht nur an dem verbesserten Gesundheitszustand durch die höheren und gleichmäßigeren IgG-Talspiegel und der damit verbundenen Reduktion der Hospitalisationen. Vielmehr ist neben diesen positiven Auswirkungen einer SCIG-Therapie die Möglichkeit der Selbstapplikation und Heimtherapie ganz entscheidend. Die damit assoziierte größere

Unabhängigkeit und Flexibilität sowie der höhere Grad der Selbstbestimmung steigern die positive Patientenwahrnehmung und führen zu einem hohen Maß an Zufriedenheit mit der subkutanen Substitutionstherapie.

2. Verträglichkeit

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Beurteilung einer Therapie ist neben der Evaluation der Wirksamkeit ihre Verträglichkeit. Entscheidend dafür, ob die subkutane Ersatztherapie für primäre B-Zell-Defekte die Therapie der Wahl darstellt, ist die Häufigkeit und der Schweregrad von Nebenwirkungen in Folge der Behandlung.

Bisher wurde in der Literatur von zahlreichen Nebenwirkungen bei einer IVIG-Substitution berichtet. Zum Beispiel konnte Dalakas³⁵ in diesem Zusammenhang cerebrovaskulären Thromboembolien beobachten, Tan et al.³⁶ berichteten von akutem Nierenversagen und Casteels-van Daele et al.³⁷ notierten eine durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen ausgelöste aseptische Meningitis. Häufig wurde außerdem von anaphylaktische Reaktionen in Folge der IVIG-Therapie berichtet. Darüber hinaus kam es durch die Infusionen zu Infektionen mit Hepatitis C. Auch in unserer Studie sind in drei Fällen in den frühen 90er-Jahren Übertragungen von HCV durch das IVIG-Präparat aufgetreten. Diese Erfahrungen zeigen, dass IVIG eine wirksame Therapiemöglichkeit darstellt, diese Behandlungsrouten allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann.

In ihren Studien zur SCIG-Therapie konnten Gardulf et al.^{23,26,38} Nebenwirkungen nahezu ausschließen. Sie berichteten über leichte negative Nebeneffekte wie Frösteln, Müdigkeit und Schwindel, die in Folge der subkutanen Infusionen auftraten. Auch bei spezieller Betrachtung von Kindern mit SCIG-Therapie (Gaspar et al.²¹, Thomas et al.⁴⁰, Abrahamsen et al.⁴¹) konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Darüber hinaus wurden in jeder der aufgeführten Studien die für die subkutane Therapie typischen Lokalreaktionen an den Einstichstellen wie Rötung,

Schwellung und Juckreiz beobachtet. Diese waren aber transientser Natur und nach spätestens 24 Stunden verschwunden.

Durch unsere Studie konnten beide Ergebnisse bestätigt werden. Traten unter IVIG-Therapie bei 59% der behandelten Patienten leichte, mittlere, oder schwere Nebenwirkungen auf, so betrafen diese unter SCIG nur noch 50% der Patienten. Darüber hinaus konnte ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit von Nebenwirkungen pro Patient beobachtet werden. Betrachtet man die 59%, bei denen eine Gegenreaktion unter intravenöser Gabe auftrat, so erlitt jeder dieser Patienten im Durchschnitt 2,94 Unverträglichkeitsreaktionen. Unter SCIG-Therapie hingegen erfuhren die von Nebenwirkungen betroffenen 50% der Patienten im Durchschnitt nur 1,87 Nebenwirkungen pro Patient. Mit Blick auf den Schweregrad der aufgetretenen Reaktionen verdichtet sich der positive Eindruck einer SCIG-Therapie weiter. Ebenso wie beim Schweregrad der Infektionen, wird auch beim Schweregrad der Nebenwirkungen eine Verschiebung in Richtung weniger schwere Reaktionen bei einem Wechsel der Therapieform von IVIG auf SCIG sichtbar. Während es unter intravenöser Gabe von IgG in 72% der Fälle zu leichten, in 23% zu mittel schweren und in 5% zu schweren Nebenwirkungen kam, verteilten sich diese bei subkutaner Applikation auf 96% leichte und 4% mittel schwere Gegenreaktionen. Schwere Nebenwirkungen traten unter SCIG-Therapie nicht auf.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen war unter subkutaner Ersatztherapie somit niedriger als unter IVIG. Falls es dennoch zu Gegenreaktionen kam, war die Anzahl der Reaktionen pro Patient niedriger und deren Schweregrad leichter.

3. Heimselbstbehandlung

Wie bereits oben ausgeführt, ist die Heimselbstbehandlung ein entscheidender Teil der subkutanen Substitutionstherapie. Das erhöhte Maß an Unabhängigkeit, Freiheit, Flexibilität und Eigenverantwortlichkeit führt zu einer Verringerung des Krankheitsgefühls und steigert

so die Compliance der Patienten.⁴⁵ Ihre Zufriedenheit steigt und führt zu einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität.^{26,30}

Auch in unserer Studie fällt der Heimselbstbehandlung eine wichtige Rolle zu. 56% aller Umstellungen von IVIG- auf SCIG-Therapie geschahen auf Wunsch der Patienten oder deren Eltern. Unabhängig von der höheren Wirksamkeit der SCIG-Behandlung, war es den Patienten so möglich, an Schulfahrten, Reisen, oder Sportaktivitäten teilzunehmen. Zu berücksichtigen ist zudem, dass die Patienten für die Behandlung in der Immundefektambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals teilweise erhebliche Anreiseentfernungen in Kauf nehmen müssen. Durch die Umstellung auf eine subkutane Heimselbsttherapie und den damit einhergehenden längeren Intervallen zwischen den Behandlungs- bzw. Kontrollterminen in unserer Klinik erleichterte sich diese Situation für viele Patienten und deren Eltern erheblich.

Die oben vorgestellten Ergebnisse der Befragung von Teilnehmern der Informationsveranstaltung zur SCIG-Substitution machen die Bedeutung der Heimselbstbehandlung sichtbar. So wurden eine größere Unabhängigkeit und ein erhöhtes Maß an Eigenverantwortung als Hauptgründe für einen potentiellen Wechsel von IVIG auf SCIG-Therapie genannt. Interessant zu sehen ist dabei, dass eine Person angab, genau vor dieser größeren Eigenverantwortung zurück zu schrecken.

4. Kosten

Die Staatskassen sind leer und der Sozialstaat wird mehr und mehr beschnitten, weil kein Geld für versorgungsintensive Sozialleistungen vorhanden ist. Mit dieser Entwicklung gewinnt die Kostenfrage einer Behandlung immer mehr an Bedeutung, insbesondere wenn eine günstigere Alternative existiert.

Durch einen Vergleich der Kosten für die in Deutschland zugelassenen IVIG- und SCIG-Präparate zeigt unsere Studie, dass sich die reinen Präparatekosten durch die Umstellung von

IVIG auf SCIG im Mittel um 7,50 EUR/kg KG/Monat senken lassen. Dies entspricht einer Kosteneinsparung von 28% allein bei den Kosten für Präparate. Berücksichtigt man den enorm hohen Anteil dieser Kosten an den Gesamtkosten einer IVIG-Therapie und bedenkt man außerdem, dass bei einem Wechsel in der Behandlung von IVIG zu SCIG der größte Teil der Klinikkosten wegfällt, so liegt die Gesamteinsparungsquote durch die Umstellung bei Weitem höher.

Gardulf et al.³⁸ bestätigen diese Ergebnisse in ihren Untersuchungen zu den Kosten verschiedener Behandlungsrouten in Schweden. Im Vergleich zu einer IVIG-Heimselfbehandlung, IVIG-Therapie im Krankenhaus und SCIG-Therapie im Krankenhaus konnten sie, wie oben beschrieben, zeigen, dass die SCIG-Heimtherapie mit Abstand die günstigste Behandlungsform darstellt. Die Gesamteinsparungsquote durch den Wechsel von IVIG in der Klinik auf eine SCIG-Behandlung zu Hause beträgt in ihrer Studie 78%. Nicht ganz so hoch, aber immer noch beachtlich ist die Gesamteinsparungsquote von 44%, die Dams und van der Meer⁴⁶ für die Niederlande berechneten. Eine aktuelle Arbeit bestätigt diesen Trend auch für Deutschland.⁴⁷

VII. Zusammenfassung

In unserer Studie berichten wir über 30 Patienten mit primären B-Zell-Defekten, die hinsichtlich der Wirksamkeit, der Sicherheit, den Nebenwirkungen und der Durchführbarkeit der SCIG-Therapie retrospektiv beobachtet wurden.

Die subkutanen Infusionen für die IgG-Substitution zeigten bei unseren Patienten einen klaren Trend zum Rückgang der Infektionshäufigkeit. Dies war sowohl im Vergleich zu der Anzahl der Infektionen ohne vorheriger Therapie, als auch zu einer Vorbehandlung mit IVIG der Fall. Ebenso konnte ein Rückgang der Hospitalisationshäufigkeit beobachtet werden. Auch hier zeigten sich ohne Therapie sowie bei Vortherapie mit IVIG höhere Zahlen. Dieser Trend zwischen IVIG und SCIG ergibt sich wahrscheinlich aus der Tatsache, dass die meisten der SCIG-Patienten bereits vorher lange Zeit suffizient mit IVIG substituiert wurden, da bisher keine Studie existiert, welche einen solch großen Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsformen zeigt.

Aufgrund der besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften, sowie der kleineren Infusionsintervalle wird bei der SCIG-Therapie ein gleichmäßigerer Talspiegel als unter IVIG-Therapie erreicht. Die Talspiegel der Patienten unserer Studie zeigten des Weiteren einen deutlichen Anstieg im Vergleich zu den Werten ohne Therapie. Darüber hinaus konnte ebenfalls ein relativer Anstieg der Spiegelwerte zu den Werten bei intravenöser Substitutionstherapie registriert werden. Diese Ergebnisse belegen eine deutlich bessere und gleichmäßigere Wirksamkeit im Vergleich zu der Situation ohne Behandlung oder der Substitution durch intravenöse Infusionen.

Patienten, die unter IVIG schwere Nebenwirkungen erlitten, vertrugen nach den Ergebnissen unserer Studie die SCIG-Gaben ohne Zwischenfälle. Auch alle restlichen Patienten erfuhren

unter SCIG keine systemischen Nebenwirkungen im Sinne anaphylaktischer Reaktionen. Im Vergleich zur IVIG-Vortherapie nahm sowohl die Anzahl, als auch der Schweregrad der unter SCIG erfahrenen Nebenwirkungen ab. Die subkutane IgG-Substitution stellt damit eine äußerst verträgliche Behandlungsalternative dar.

Die SCIG-Therapie ist bedeutend kostengünstiger als alle anderen Behandlungsformen der IgG-Substitution. Wurde dies in der Literatur bereits für andere Länder beschrieben, so war es uns möglich, dies nun auch für Deutschland aufzuzeigen. Der Kostenvorteil der SCIG-Therapie allein bei den Präparaten beträgt durchschnittlich 28% im Vergleich zu einer IVIG-Substitution (7,50 EUR/kg KG/Monat). Darüber hinaus ist mit weiteren Einsparmöglichkeiten bei der Umstellung von IVIG auf SCIG zu rechnen.

Eine subkutane Ersatztherapie ist für Patienten hochinteressant und wird von ihnen durchgehend akzeptiert. Dies zeigen unsere Ergebnisse aus der Befragung in Zusammenarbeit mit der DSAI im Fortgang unserer Informationsveranstaltung in München. Die subkutane Ersatztherapie wird bei Patienten mit Immundefekten, neben der außerordentlichen Wirksamkeit, vor allem aufgrund der erhöhten Flexibilität und Freiheit, dem größeren Maß an Eigenverantwortung und der gestiegenen Selbstbestimmung durch die Heimselbsttherapie geschätzt. Gerade für Kinder ist dies besonders entscheidend, da sie eine unabhängigere Entwicklung ermöglicht.

Die schnelle subkutane IgG-Therapie ist eine gut durchführbare, sichere und effektive Möglichkeit Patienten mit Immunglobulinen zu verhältnismäßig geringen Kosten zu behandeln und führt in der Regel zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

In Zukunft kann ein vermehrter Einsatz dieser Applikationsform bei Patienten mit primären Antikörpermangelsyndromen erwartet werden.

VIII. Literaturverzeichnis

¹ Wolf HM, Ochs HD. Störungen der humoralen Immunität (B-Zellen). In: Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4.Auflage. München-Jena: Springer Verlag; 2005: 551-568.

² Rosen FS, Wedgewood RJ, Eibl MM, et al. Primary immunodeficiency diseases – report of a WHO scientific group. Clin Exp Immunol 1997; 109 (Supplement 1): 1-28.

³ Castigli E, Irani A-M, Geha RS, et al. Defective expression of early activation genes in cartilage-hair hypoplasia (CHH) with severe combined immunodeficiency (SCID). Clin Exp Immunol 1995; 102: 6-10.

⁴ Rosen FS, Cooper MD, Wedgewood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995; 333: 431-440.

⁵ Minegishi Y, Coustan-Smith E, Wang YH, et al. Mutations in the human $\gamma 5/14.1$ gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J Exp Med 1998; 187: 71-77.

⁶ Minegishi Y, Coustan-Smith E, Rapalus L, et al. Mutations in Ig- α (CD79a) result in a complete block in B cell development. J Clin Invest 1999; 104: 1115-1121.

⁷ Wang Y, Kanegane H, Sanal O, et al. Novel Ig-alpha (CD79a) gene mutation in a Turkish patient with B cell deficient agammaglobulinemia. Am J Med Genet 2002; 108: 333-336.

⁸ Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004; 113: 234-240.

⁹ Salzer U, Gutenberger S, Bossaller L, et al. Finally found: human BAFF-R deficiency causes CVID. 11th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 21.-24. Oktober 2004, Versailles.

¹⁰ Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Antibody deficiencies. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants and children*. 5.Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004: 388-389.

¹¹ Jain A, Ma CA, Liu S, et al. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001; 2: 223.

¹² Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340: 508-516.

¹³ Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-728.

¹⁴ Eibl MM, Wolf HM. Immunglobulintherapie. In: Wahn U, Seger R, Wahn V. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. 3.Auflage. München-Jena: Springer Verlag; 1999: 401-409.

¹⁵ Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 630-633.

¹⁶ Roord JJ, van der Meer JWM, Kuis W, et al. Home treatment in patients with antibody deficiency by slow subcutaneous infusion of gammaglobulin. *Lancet* 1982; 1: 689-690.

¹⁷ Zielen S. Einsatz von Immunglobulinen bei angeborenen und erworbenen Immundefekten. In: Wahn V. Klinischer Einsatz von intravenösen Immunglobulinen. Bremen: UNI-MED; 2000: 55-60.

¹⁸ Belohradsky BH. Klinisch anwendbare Immunglobuline. Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Band 4-1. München: Futuramed; 1985.

¹⁹ Welch MJ, Stiehm ER. Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1983; 3: 285-286.

²⁰ Bayston K, Leahy MF, McCreanor JD, et al. Subcutaneous gammaglobulin: Effective management of hypogammaglobulinaemia. *N Z Med J* 1985; 98: 652.

²¹ Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998; 79: 48-51.

²² Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980; 93: 55-56.

²³ Gardulf A, Hammarström L, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338: 162-166.

²⁴ Hansen S, Gustafson R, Smith CIE, Gardulf A. Express subcutaneous IgG infusions: Decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol* 2002; 104: 237-241.

²⁵ Rosen FS, Wedgewood RJ, Eibl MM, et al. Primary immunodeficiency diseases – report of a WHO scientific group. *Immunodef Rev* 1992; 3: 195-236.

²⁶ Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins – What are the advantages? *Clin Immunother* 1996; 6: 108-116.

²⁷ Gardulf A, Andersson E, Lindqvist M, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. *J Clin Immunol* 2001; 21: 150-154.

²⁸ 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; 20: 94-100.

²⁹ Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, et al. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 200-204.

³⁰ Gardulf A, Björvell H, Andersen V, et al. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: The patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995; 21: 917-927.

³¹ Borte M, Bernatowska E, Gardulf A, et al. Efficacy and Safety of Beriglobin[®] applied subcutaneously to patients with primary immune deficiency (PID) – interim analysis after

more than 1300 infusions. 10th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). 17.-20. Oktober 2002, Weimar.

³² Gustafson R, Hammarström L, Hansen S, et al. Pharmacokinetics and safety of gammaglobulin s/d given subcutaneously to patients with PID. 9th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 5.-12. November 2000, Geneva.

³³ Gustafson R, Hammarström L. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Ellipse* 2002; 18: 37-40.

³⁴ Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gammaglobulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994; 14: 90-97.

³⁵ Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44: 223-226.

³⁶ Tan E, Hajinazarian M, Bay W, et al. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50: 137-139.

³⁷ Casteels-van Daele M, Wijndaele L, Hunnink K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 614-615.

³⁸ Gardulf A, Andersen V, Björkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345: 365-369.

³⁹ Ugazio AG, Duse M, Re R, et al. Subcutaneous infusion of gammaglobulins in management of agammaglobulinaemia. *Lancet* 1982; 1: 226.

⁴⁰ Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HM. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. *Lancet* 1993; 342: 1432-1433.

⁴¹ Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996; 98: 1127-1131.

⁴² van der Meer JWM, van Furth R, Roord JJ. Subcutaneous administration of gammaglobulin. In: Nydegger UE. *Immunotherapy: a guide to immunoglobulin prophylaxis and therapy*. London: Academic Press; 1981: 133-142.

⁴³ Wedgewood RJ. Intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 147-150.

⁴⁴ Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, et al. Safety of rapid subcutaneous gammaglobulin infusions in patients with primary antibody deficiency. *Immunodeficiency* 1993; 4: 81-84.

⁴⁵ Gardulf A, et al. Erwachsene und Kinder mit primärer Immundefizienz – wie ist ihre Meinung zur subkutanen Gabe von IgG in der Heimtherapie?

⁴⁶ Dams ETM, van der Meer JWM. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Lancet* 1995; 345: 864.

⁴⁷ Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econom* 2005; 50: 24-29.

⁴⁸ Busse J, Hoffmann F, Schlieben S, Strotmann G, Notheis G, Belohradsky BH. Erfahrungen mit der subkutanen Immunglobulinapplikation bei 17 Patienten mit primären B-Zell-Defekten. 100.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 09.-12.09.04, Berlin, Poster KPH 26.3.

⁴⁹ Hoffmann F, Busse J, Schlieben S, Strotmann G, Notheis G, Belohradsky BH. Erfahrungen mit der subkutanen Immunglobulinapplikation bei 17 Patienten mit primären B-Zell-Defekten. Vortrag V6 53. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, 07.-09.05.2004, Koblenz, *Klin Pädiatr* 2004;216:95-125.

⁵⁰ Busse J, Hoffmann F, Schlieben S, Strotmann G, Notheis G, Jansson A, Wintergerst U, Schmid K, Belohradsky BH. Subkutane Immunglobulinsubstitution bei primären B-Zell-Defekten. *Pädiatrische Praxis* 2005; 66: 11- 20, auch abgedruckt in *Internistische Praxis* 2005; 45: 185-194.

⁵¹ Hoffmann F, Busse J, Schlieben S, Strotmann G, Schmid K, Notheis G, Wintergerst U, Belohradsky BH. Six-year Experiences with the Subcutaneous Administration of Immunoglobulins (SCIG) in 17 Patients with Primary Immunodeficiencies. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2005; 4, Suppl. 3: S60.

⁵² Hoffmann F, Busse J, Schlieben S, Strotmann G, Notheis G, Belohradsky BH. Erfahrungen mit der subkutanen Immunglobulinapplikation bei 17 Patienten mit primären B-Zell-Defekten. Klinische Pädiatrie 2004; 216: 103.

⁵³ ZLB Behring GmbH. Fachinformation Beriglobin[®]. Juni 2004.

⁵⁴ Baxter Deutschland GmbH. Die subkutane Heimselbstbehandlung mit Immunglobulin. Fachinformation Subcuvia[®]. März 2003.

⁵⁵ Octapharma GmbH. Subkutane Therapie mit Immunglobulin. Fachinformation Gammanorm[®]. August 2004.

IX. Danksagung

Ich möchte es nicht versäumen, mich bei den Menschen zu bedanken, die mich während der letzten Jahre bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Belohradsky danke ich herzlichst für die Möglichkeit, in seiner Abteilung für Infektionsimmunologie promovieren zu dürfen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Florian Hoffmann für seine außerordentliche Unterstützung bedanken. Seine Anleitung zum wissenschaftlichen Denken und Arbeiten, seine motivierende Betreuung und sein Interesse am Fortgang der Arbeit haben mir sehr geholfen, insbesondere bin sehr dankbar für die ständigen Anregungen sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit. Weiterhin hatte ich die Möglichkeit, vorab Teile dieser Arbeit zu veröffentlichen und auf Kongressen zu präsentieren. Ich habe mich zu jedem Zeitpunkt sehr gut betreut gefühlt. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen möchte ich mich besonders bedanken.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank allen weiteren Mitarbeitern der Immundefekt-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, namentlich hier Frau Dr. Gundula Notheis, Herrn PD Dr. Uwe Wintergerst, Herrn PD Dr. Johannes Liese, Frau Dr. Annette Jansson, Dr. Kristina Huss, den Schwestern Steffi Schlieben und Gabi Strotmann, sowie den Sozialpädagogen Petra Manzey und Franz Sollinger für Ihre fortwährende Unterstützung und Förderung. Sie alle standen mir immer hilfreich zur Seite und integrierten mich als Doktorandin in ihre Abteilung.

Ein Dankeswort an dieser Stelle kann natürlich niemals allen gerecht werden, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Stellvertretend möchte ich mich hier bei allen Patienten und deren Eltern bedanken, außerdem bei Frau Eckerlein, Frau Bieberle, Frau Hofmann, Frau Dönhoff und Frau Occhionero des Immunologischen Labors.

Zuletzt geht mein Dank auch an meine Eltern, an meine Schwester und an meinen Lebensgefährten, die mich alle liebevoll und tatkräftig während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

X. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Busse
Geburtsdatum: 03.10.1978
Geburtsort: Starnberg

Schulbildung

1985 - 1989 Grundschule Starnberg
1989 - 1998 Gymnasium Starnberg
26.06.1998 Abitur am Gymnasium Starnberg

Studium

seit 04/1999 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München
09/2001 Ärztliche Vorprüfung
09/2002 Erstes Staatsexamen
14.03.2003 Beginn der Dissertation bei Prof. Dr. med. Belohradsky
09/2004 Zweites Staatsexamen
11/2005 Drittes Staatsexamen