

Sonderpublikation, gesponsert durch Biotest AG, Dreieich

Immundefizienz-Therapie

# Anforderungen an die Qualität von Immunglobulin-Präparaten

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden seit den frühen siebziger Jahren zur Prävention von Infektionen bei Patienten mit angeborenen (primären) oder erworbenen (sekundären) Antikörpermangelsyndromen eingesetzt. Darüber hinaus haben immunregulatorische und entzündungshemmende Eigenschaften die IVIG inzwischen zu einer wertvollen Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit Autoimmunerkrankungen werden lassen. Ein hoher Stellenwert kommt der Qualitätssicherung bei der Herstellung von Immunglobulin-Präparaten zu.

— Menschen mit einem angeborenen oder erworbenen Antikörpermangel produzieren selbst keine oder zu wenige Antikörper. Sie haben ein erhöhtes Risiko, an Infektionen zu erkranken und – in schweren Fällen – Organfunktionsstörungen zu entwickeln. Diese Patienten müssen in der Regel lebenslang mit Immunglobulinen behandelt werden. Zu diesem Zweck werden Antikörperkonzentrate aus Blutplasma eingesetzt.

Auch Patienten mit Autoimmunerkrankungen können von einer Therapie mit Antikörperkonzentraten profitieren. Diese sind in einigen Fällen Therapie der ersten Wahl – so z. B. beim Kawasaki- oder dem Guillain-Barré-Syndrom – und werden dann als Monotherapie eingesetzt. Bei den meisten entzündlichen Autoimmunerkrankungen erfolgt die Immunglobulingabe ergänzend zu immunsuppressiven Standardtherapien.

## Anforderungen an IVIG

Bei der Herstellung humaner Immunglobulin-G (IgG)-Präparate zur intravenösen Anwendung werde das Ziel verfolgt, die natürliche Struktur der IgG-Antikörper unmodifiziert zu konservieren, um so die Wirksamkeit und die immunbiologischen Eigenschaften der IgG vollständig zu erhalten, so Dr. Matthias Germer, Biotest AG, Dreieich. „IVIG sollen zugleich nach

Möglichkeit keinerlei thromboembolische Komplikationen hervorrufen, ein geringes Hämolyserisiko haben und die höchstmögliche Sicherheit bezogen auf das Übertragungsrisiko von humanpathogenen Viren bieten“, so Germer.

Um die Übertragung von Viren und anderen Pathogenen zu verhindern, werden verschiedene Maßnahmen ergriffen. „Zur Herstellung des IVIG Intratect® kommen ausschließlich Plasmen aus behördlich lizenzierten Plasmapherese- und Blutspendezentren zum Einsatz“, berichtete Germer. Eine erhöhte Sicherheit des Präparats ergebe sich durch strenge Selektionskriterien (z. B. familiäre Krankheitsgeschichte, Herkunft aus bestimmten Ländern oder Transplantation von bestimmten Organen), um Spender mit Risiko für eine transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE) auszuschließen.

## Hohe Qualität und Virussicherheit

Verwendet werden ausschließlich Plasmen gesunder Spender. Diese müssen nicht nur eine Vielzahl von festgelegten Auswahlkriterien erfüllen, sondern auch negativ auf das Hepatitis-B-Antigen sowie auf Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das humane Immundefizienzvirus (HIV 1/2) getestet worden

sein. „Zusätzlich erfolgt eine Quarantänelagerung der Plasmen von mindestens 60 Tagen. Sollten während dieser Zeit sicherheitsrelevante Informationen über den Spender bekannt werden, werden diese Spenden nicht verarbeitet“, sagte Germer. Die Kontrolle der für die Verarbeitung zusammengestellten Plasmapools erfolgt zweifach mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik. Getestet wird auf HCV-RNA,

## WORKSHOP

Springer Medizin Verlagsworkshop

### „Qualitätssicherung in der Anwendung von Immunglobulinen“

Heidelberg, 11. November 2015

PD Dr. Michael Albert, Oberarzt, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Station Stammzelltransplantation (LAF), Ludwig-Maximilians-Universität München

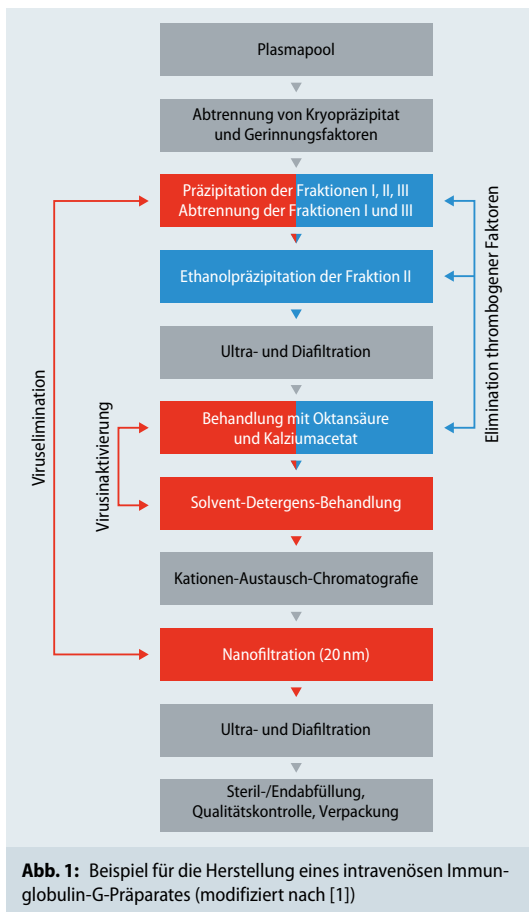
Dr. Stephan Borte, Forschungskoordinator, ImmunDefekt-Centrum Leipzig (IDCL), Klinikum St. Georg, Leipzig

Dr. Matthias Germer, Senior Director Preclinical Research, Biotest AG, Dreieich

Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Wissenschaftlicher Direktor, Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg/Breisgau

Prof. Dr. Volker Wahn, Senior Consultant Infektionsimmunologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Moderation: Prof. Dr. Hermann S. Füeßl, Privatpraxis für Integrative Innere Medizin, München



Hepatitis-B-Virus-DNA, HIV-RNA, Hepatitis-A-Virus-RNA und Parvovirus-B19-DNA. Zunächst erfolgt die Bestimmung in einem Minipool mit einer begrenzten Plasmaanzahl und später erneut im gesamten Plasmapool.

Germer erklärte, dass der Ausgangspool für die Herstellung von IVIG-Präparaten mehrere tausend Plasmen enthalte (Abb. 1). Zu Beginn würden Kryopräzipitat und Gerinnungsfaktoren abgetrennt und mittels Ethanol fällung verschiedene Fraktionen (I/II/III) gewonnen. Für die Herstellung des IVIG-Präparates werde Fraktion II genutzt. Es folge die Behandlung mit Oktansäure/Kalziumacetat und mit einem Solvent-Detergens. „Diese Schritte dienen nicht nur der Anreicherung von Immunglobulinen, sondern vor allem der Reduktion einer potenziellen

Viruslast sowie der Elimination von thrombogenen Faktoren, sodass das Präparat keine gerinnungsfördernde Aktivität aufweist“, berichtete Germer.

Die eigentliche Aufreinigung von IgG erfolgt über die Kationen-Austausch-Chromatografie. Die positiv geladenen IgG-Antikörper binden an die negativ geladene Säulenmatrix. Die Begleitstoffe werden in einem ersten Schritt abgetrennt und verworfen. Dann gilt es, die IgG-Antikörper von der Matrix zu lösen und als reine Eluatfraktion aufzufangen. Vor der Endkonfektionierung erfolgt eine Nanofiltration (20 nm), um auch kleinste Partikel aus der Lösung zu entfernen. Durch besonders niedrige Anti-A-/Anti-B-Titer besteht ein vergleichsweise geringes Hämolyserisiko.

### Strenge Richtlinien zur Qualitätssicherung

Germer wies darauf hin, dass Viren- und Prionen-vernichtende Verfahrensschritte sowie umfassende Qualitätsuntersuchungen an Ausgangsmaterialien, Zwischen- und Endprodukten bei der Herstellung von IVIG-Präparaten in verschiedenen Richtlinien festgeschrieben seien und strengsten Kontrollen durch nationale (Paul-Ehrlich-Institut) und internationale (European Medicines Agency) Behörden unterlägen. „Seit den 1980er Jahren hat eine enorme Weiterentwicklung in der Herstellung von IVIG-Präparaten stattgefunden. Heute garantieren die kontrollierten Produktionsprozesse eine hohe gleichbleibende Produktqualität“, berichtete Germer. Wenn die Produkte indikationsgerecht und nach einer individuellen Risikoabschätzung eingesetzt würden, sei ihre Anwendung heute sehr sicher, und sie würden gut vertragen.

### Individuelle Bedürfnisse berücksichtigen

Ein Antikörpermangel ist immer Ausdruck von Lymphozyten-Reifungs-

oder -Funktionsstörungen. Die Zellen reagieren nur unzureichend oder gar nicht auf eindringende Erreger, und das Immunsystem ist nicht in der Lage, einen normalen Antikörperspiegel im Blut aufrechtzuerhalten. Die Folge sind häufig wiederkehrende und teilweise lebensbedrohliche Infektionen, aber auch Organfunktionsstörungen. Typisch ist vor allem die erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen. Auch können die Wundheilung und die Geweberegeneration beeinträchtigt sein, da Entzündungsreaktionen nicht ausreichend schnell abklingen. Unterscheiden lassen sich primäre (angeborene) von sekundären (erworbenen) Antikörpermangelkrankungen.

Laut Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Freiburg/Breisgau, spielen bei Patienten mit primären Immundefekten neben Bakterien auch Viren eine wichtige Rolle als Infektionserreger: „Fast zwei Drittel der Patienten weisen eine virale Belastung im Nasen-Rachen-Raum auf, und virale Infekte können bei diesen Patienten sogar dominant sein.“

Grimbacher riet dazu, Patienten mit Antikörpermangel vorzugsweise auf Talspiegel  $\geq 7\text{g/l}$  einzustellen [2] und bei der Präparatewahl die Bedürfnisse des individuellen Patienten zu berücksichtigen: „Die Produkte der verschiedenen Anbieter haben unterschiedliche antibakterielle und antivirale Antikörperspiegel, je nachdem, woher das Spenderplasma stammt. So weisen beispielsweise Präparate aus den USA einen niedrigen Anteil an Anti-FSME (Frühsommer-Meningo-Enzephalitis)-Antikörpern auf, weil hier – anders als in Europa – selten gegen FSME geimpft wird.“ Während aktuell um eines breiten Spektrums an verschiedenen Antikörpern willen eine möglichst große Spenderanzahl gewählt werde, sei es für die Zukunft erstrebenswert, IVIG-Präparate zur Verfügung zu haben, die in ihrer Zusammensetzung

individuell auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten zugeschnitten sind. Um dies zu erreichen, wäre es prinzipiell denkbar, Spender gezielt zu immunisieren. „Zurzeit ist dies aber noch nicht möglich“, so Grimbacher. Zumindest bei geringer Mobilität der Patienten sei es vorstellbar und sinnvoll, diese mit Plasma aus demjenigen Umfeld zu versorgen, in dem sie selbst leben würden. „Insgesamt besteht in dieser Hinsicht noch Forschungs- und Entwicklungsbedarf“, resümierte Grimbacher.

### Differenzialdiagnostik

Eine pathologische Infektanfälligkeit ist in den meisten Fällen das führende Symptom eines primären Immundefekts. Gerade im Kindesalter ist die Abgrenzung zur physiologischen Infektanfälligkeit schwierig, weil keine aktuellen epidemiologischen Daten darüber vorliegen, welche Anzahl und welche Art sowie welcher Verlauf von Infektionskrankheiten noch als „normal“ zu bezeichnen ist. Prof. Dr. Volker Wahn, Berlin, zufolge können u. a. auch Störungen der Immunregulation Leitsymptom für primäre Immundefekte sein. Als klinische Manifestationen einer solchen Immundysregulation sind z. B. nicht-nekrotisierende Granulome möglich. „Weitere typische Manifestationen sind Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, unklare Fieberschübe oder chronische Darmentzündung“, so Wahn. Auch wenn eine Infektanfälligkeit im Kindesalter häufig und primäre Immundefekte selten seien, sollten diese differenzialdiagnostisch zumindest in Erwägung gezogen und in Zusammenarbeit mit einem pädiatrischen Immunologen abgeklärt werden.

Eine Substitution mit IVIG-Präparaten bei Kindern sollte nach Wahns Ansicht bei B-Zell-Defekten, kombinierten T-/B-Zell-Defekten ohne korrigierende Stammzelltransplantation,

bestimmten gut definierten primären Immundefekten oder bei einigen Defekten der angeborenen Immunität in Erwägung gezogen werden. „Eher nicht substituiert werden sollten pädiatrische Patienten mit nur labormäßig definierter Hypogammaglobulinämie sowie mit IgG-Subklassenmangel und normaler Antikörperbildung und ohne Klinik.“ Je kleiner die Kinder sind, umso eher liege ein kombinierter Immundefekt vor, der neben der IgG-Therapie eine zusätzliche Immunrestitution erfordere.

### Studien zu Dosierung und Applikationsweg

Weiter wies Wahn darauf hin, dass es so gut wie keine Studien mit Kindern gebe, in denen altersabhängige Normwerte berücksichtigt würden und deren Ergebnisse Rückschlüsse auf die IgG-Dosierung zuließen. Zumeist seien Mischpopulationen untersucht worden, in denen die Patienten an „Common Variable Immunodeficiency“ (CVID) oder der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie (Typ Bruton, XLA) gelitten hätten. In einer retrospektiven französischen Studie habe man bei Patienten mit XLA zeigen können, dass eine frühzeitige IgG-Substitution vorteilhaft sei und in einer Dosierung von >250 mg/kg Körpergewicht (KG) IVIG alle drei Wochen zu einer wirksamen Reduktion bakterieller Infektionen führe [3]. „Virale Infektionen traten unter diesem Behandlungsregime jedoch weiterhin auf“, berichtete Wahn. Daraus hatten die Autoren geschlossen, dass Problempatienten möglicherweise eine höher dosierte IVIG-Therapie benötigen würden.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit XLA-Patienten bestätigen diese Annahme. Miteinander verglichen wurden drei Immunglobulin-Dosisregime: <100 mg/kg KG alle drei Wochen intramuskulär (i. m.), <200 mg/kg KG alle drei Wochen intravenös (i. v.) und >400 mg/kg KG



PD Dr. Michael Albert

„Ob die Routineprophylaxe aber wirklich für alle Patienten mit schweren kombinierten Immundefekten indiziert ist, die eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten, kann zurzeit auf Basis der Studienlage nicht befriedigend beantwortet werden.“



Dr. Stephan Borte

„Insgesamt sind noch viele Fragen im Zusammenhang mit der Behandlung Neugeborener mit IgG-Präparaten offen.“



Dr. Matthias Germer

„Wenn IVIG-Produkte indikationsgerecht und nach einer individuellen Risikoabschätzung eingesetzt werden, ist ihre Anwendung heute sehr sicher, und sie werden gut vertragen.“



Prof. Dr. Bodo Grimbacher

„Für die Zukunft wäre es wünschenswert, IVIG-Präparate zur Verfügung zu haben, die in ihrer Zusammensetzung individuell auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten zugeschnitten sind.“



Prof. Dr. Volker Wahn

„Je kleiner die Kinder sind, umso eher liegt ein kombinierter Immundefekt vor, der neben der IgG-Therapie eine zusätzliche Immunrestitution erfordert.“



Prof. Dr. Hermann S. Füeßl

„Die Aufmerksamkeit für Antikörpermangel-syndrome muss noch in allen Facharztgruppen erheblich gesteigert werden.“

alle drei Wochen i. v. Unter der Hochdosistherapie traten deutlich weniger Infektionen auf [4]. Wurden IgG-Tal-spiegel >500 mg/dl erreicht, war nicht nur die Anzahl der beobachteten Infektionen nennenswert vermindert.

**Anforderungen an ein modernes IgG-Präparat**

- hoher Reinheitsgrad (100 % Immunglobulin)
- mehr als 98 % nicht modifizierte, intakte IgG-Moleküle
- dem Normalserum entsprechende IgG-Subklassenverteilung
- hohe Virussicherheit durch mehrfach getestete Spenderplasmen und ein Mehrstufenverfahren zur Elimination bzw. Inaktivierung von potenziellen Viren
- geringes Hämolyserisiko durch niedrige Anti-A-/Anti-B-Titer
- Freiheit von thrombogener Aktivität durch Elimination von Gerinnungsfaktoren

Vielmehr profitierten die Patienten auch von weniger Tagen mit Hospitalisierungen pro Jahr.

In einer offenen internationalen Crossover-Studie bei 40 Patienten mit Antikörpermangel konnte kein Unterschied in der Anzahl der Infektionen abhängig davon nachgewiesen werden, ob die Gabe i. v. oder s. c. (SCIG) erfolgte: Beide Applikationswege waren demnach gleichwertig [5]. Wahn erklärte, dass eine s. c. Gabe auch bei Kindern unter fünf Jahren möglich sei [6]. Die s. c. Applikation könne zudem als Rapid Push erfolgen, ohne dass neue Nebenwirkungen aufräten [7].

Wahn zufolge gibt es aber in Einzelfällen Nebenwirkungen der s. c. Therapie, die einen Wechsel auf die i. v. Applikation nahelegen würden: „Dazu gehören z. B. lokale Nebenwirkungen wie Granulome, Nekrosen und Blasenbildung oder ein Mangel an subkutanem Gewebe“. Umgekehrt könne bei Auftreten systemischer Nebenwirkungen oder dem Wunsch nach Selbstbehandlung ein Wechsel von der i. v. auf die s. c. Therapie sinnvoll sein. „Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auch bei Kindern eine adäquate IgG-Substitution möglich ist und dass ein Applikationsmodus gewählt werden kann, der den Präferenzen des Patienten entspricht“, sagte Wahn.

**Therapie von Neugeborenen und Kleinkindern**

Laut Dr. Stephan Borte, Leipzig, ist insbesondere im Neugeborenen- und Säuglingsalter die Manifestation

einiger primärer Immundefekte in Form einer lebensbedrohlichen Infektion möglich, die eine schnelle Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig mache. „So können bei Neugeborenen von Geburt an B-Lymphozyten fehlen. Bei Säuglingen können sich funktionelle Antikörpermangelsyndrome manifestieren, es können enterale oder renale Proteinverluste auftreten oder ebenfalls B-Lymphozyten fehlen. Im Kleinkindalter kommen schließlich transitorische Hypogammaglobulinämien oder primäre Antikörpermangelsyndrome vor“, so Borte.

Mittels eines Neugeborenen-Screenings ließen sich Patienten mit schwerer angeborener B-Lymphopenie (autosomal-rezessive Agammaglobulinämie, XLA sowie andere sekundäre Ursachen) inzwischen identifizieren. Für Patienten mit normalen B-Zellzahlen stehe dagegen bislang keine routinemäßige neonatale Labordiagnostik zur Detektion von Antikörpermangelsyndromen zur Verfügung.

Zur Behandlung von Neugeborenen mit Immunglobulinen existieren Borte zufolge nur wenige solide Daten aus der Literatur. Insbesondere lägen keine Untersuchungen zum Vergleich von IVIG und SCIG sowie zum Vergleich eines frühen (<6 Monate) mit einem späten Beginn (≥6 Monate) der Substitutionstherapie vor. Insgesamt seien noch viele Fragen im Zusammenhang mit der Behandlung Neugeborener offen, so z. B. zu den benötigten Volumina und Zielkonzentrationen, zu

der Präparatezusammensetzung und der Kompatibilität der Therapie mit den bestehenden Impfempfehlungen, sagte Borte.

**Therapie bei SCID**

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) sind angeboren und gehen mit defekten oder ganz fehlenden T-Lymphozyten einher. Als Folge sind die zellvermittelte Immunabwehr und dadurch oft auch die humorale, von B-Lymphozyten getragene Abwehr ungenügend ausgebildet. „Eine Immunglobulintherapie ist für das gesamte Spektrum primärer Immundefekte mit Antikörpermangel geeignet und wird in der Leitlinie auch als Dauertherapie empfohlen“, erläuterte PD Dr. Michael Albert, München [8]. Die gegenwärtig einzige kurative Therapie für Patienten mit SCID ist die allogene Blutstammzelltransplantation. Albert zufolge wird allgemein angenommen, dass eine IgG-Gabe die Mortalität bei Patienten nach der allogenen Blutstammzelltransplantation reduzieren kann und das Risiko für eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) senkt.

„Ob die Routineprophylaxe aber wirklich für alle Patienten indiziert ist, kann zurzeit auf Basis der Studienlage nicht befriedigend beantwortet werden. Viele Studien zu diesen Fragen sind mittlerweile veraltet, und es werden daher unbedingt neue Untersuchungen benötigt“, so Albert. Eine IgG-Substitution könne in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression und dem IgG-Spiegel dennoch sinnvoll sein: „In unserer Klinik erhalten beispielsweise Patienten mit kombinierten Immundefekten unabhängig von ihrem Talspiegel regelmäßig IVIG mit 500 mg/kg KG bis zu Tag 120. Und Patienten mit chronischer GvHD und Infektionen erhalten unabhängig von ihrem IgG-Spiegel regelmäßig IVIG mit 500 mg/kg KG alle vier Wochen“, schloss Albert.

Literatur

1. www.biotest.com/de/ (letzter Zugriff: 15.1.2016)
2. Chua I et al., J Allergy Clin Immunol 2011, 127:1410–1411
3. Quartier P et al., J Pediatr 1999, 134:589–596
4. Liese JG et al., Am J Dis Child 1992, 146:335–339
5. Chapel HM et al., J Clin Immunol 2000, 20: 94–100
6. Patel NC et al., J Clin Immunol 2015, 35:558–565
7. Shapiro RS, Pediatr Allergy Immunol 2013, 24:49–53
8. [http://www.dgi-net.de/files/Leitlinien/027-052L\\_S3\\_Therapie\\_prim\\_rer\\_Antikrpermangelerkrankungen\\_092012\\_092015.pdf](http://www.dgi-net.de/files/Leitlinien/027-052L_S3_Therapie_prim_rer_Antikrpermangelerkrankungen_092012_092015.pdf) (letzter Zugriff: 15.1.2016)

Impressum

Pharmawissen aktuell  
 419028 in:  
 Ärzte Zeitung für  
 Onkologen und  
 Hämatologen 1/2016  
 Verlagsworkshop  
 „Qualitätssicherung in  
 der Anwendung von  
 Immunglobulinen“,  
 Heidelberg,  
 11. November 2015  
 Berichterstattung:  
 Dr. Silke Wedekind,  
 Frankfurt/Main  
 Redaktion:  
 Dr. Michael Brysch  
 Leitung Corporate  
 Publishing: Ulrike Hafner  
 (verantwortlich)  
 Druck: Druckpress  
 GmbH, Leimen  
 Springer Medizin  
 Springer-Verlag GmbH  
 Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg  
 © Springer-Verlag  
 Berlin, Heidelberg 2016  
 Mit freundlicher  
 Unterstützung der  
 Biotest AG, Dreieich  
 Die Herausgeber der  
 Zeitschrift übernehmen  
 keine Verantwortung für  
 diese Beilage.