

# Anwendung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. med. Alexander Enk  
Ärztlicher Direktor der Hautklinik  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Voßstr. 2  
69115 Heidelberg

Alexander Enk/Heidelberg, Gerhard Fierlbeck/Tübingen, Lars French/Zürich, Michael Hertl/Marburg, Gerald Messer/München, Michael Meurer/Dresden, Kerstin Steinbrink/Mainz, Georg Stingl/Wien, Beatrice Volc-Platzer/Wien, Detlef Zillikens/Lübeck

Die Behandlung von schweren autoimmunbedingten Hauterkrankungen und der toxischen epidermalen Nekrolyse (ICD: L51.2) mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) stellt in der Dermatologie ein bewährtes therapeutisches Procedere dar. Da IVIg in der Regel nur bei seltenen Autoimmunerkrankungen oder bei besonders schweren Krankheitsverläufen verabreicht werden, beruht die Anwendung von Immunglobulinen in der Dermatologie meist nicht auf Erfahrungen aus kontrollierten und randomisierten Studien, die im Rahmen der evidenzbasierten Medizin üblicherweise gefordert werden. Angesichts der Seltenheit der Indikationen für eine IVIg-Gabe ist es eher unwahrscheinlich, dass derartige Studien in absehbarer Zukunft durchgeführt werden. Da darüber hinaus die hohen Behandlungskosten einer IVIg-Behandlung den Einsatz von IVIg als First-line-Therapie limitieren, existieren bislang keine klaren Richtlinien für deren Einsatz bei Hauterkrankungen. Die vorliegende Empfehlung beruht auf dem Konsens einer *Working Group on European Guidelines* (Arbeitsgruppe für Europäische Richtlinien) des EDF (European Dermatology Forum) und der EADV (European Association of Dermato-Venerology) und soll als Entscheidungshilfe für den Einsatz von IVIg bei der Behandlung dermatologischer Erkrankungen dienen.

## Einführung:

Immunglobulin-Präparate werden aus gepooltem Plasma hergestellt, das von etwa 3.000 bis 10.000 Einzelspendern stammt. Bei der Verwendung von Poolplasma wird das Ziel verfolgt, ein möglichst komplettes Spektrum von IgG-Antikörpern („species repertoire“) einschließlich der natürlicherweise im Serum vorkommenden Autoantikörper zur Verfügung zu stellen. Um ein hohes Qualitätsniveau und eine maximale Sicherheit hinsichtlich der Übertragung von latenten Krankheitserregern zu gewährleisten, hat jeder Hersteller von Präparaten aus

menschlichem Plasma bei deren Gewinnung und Verarbeitung von Plasmen Europäische Richtlinien zu beachten. Diese Richtlinien entsprechen den Vorgaben des Arzneimittelspezialitäten-Ausschusses (*CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products*) der Europäischen Arzneimittelbehörde (*EMA = European Medicines Evaluation Agency*) und sind in der Monographie der Europäischen Pharmakopoe beschrieben. In diesen Richtlinien und Empfehlungen wird folgendes geregelt: Gewinnung des Plasmas, Screening der Spender und des Spenderplasmas, Maßnahmen zur Eliminierung bzw. Inaktivierung von Viren, Methoden zur biologischen und pharmakologischen Charakterisierung sowie Testung der Endprodukte auf klinische Wirksamkeit. Für die Zulassung der Präparate sind die jeweiligen nationalen Behörden zuständig. Diese Behörden kontrollieren die Plasmagewinnung sowie das Screening der Spender und der Spenden. Darüber hinaus tragen die nationalen Behörden die Verantwortung für die regelmäßige Überwachung des Herstellungsprozesses, die Durchführung virologischer Tests sowie für die Genehmigung von Veränderungen des Herstellungsprozesses.

Am Anfang des Verfahrens zur Herstellung von Immunglobulin-Präparaten steht die Identifizierung geeigneter Spender. Diese müssen gesund und frei von Infektionen oder chronischen Erkrankungen sein. Gespendetes Plasma muss HBsAg-negativ sein und darf keine Antikörper gegen HCV, HIV-1 oder HIV-2 enthalten. Sämtliche Plasmaspenden unterliegen einem Rückverfolgungsverfahren („Lookback“) mit einer Haltezeit von mindestens 60 Tagen. Erst eine erneute Testung des Spenders in diesem Zeitraum entscheidet darüber, ob das gewonnene Plasma verwendet werden darf oder, ob es wegen einer bei der Erstspende noch nicht erkennbaren Infektion vernichtet werden muss.

Nukleinsäure-Amplifikationstests (PCR = Polymerase-Kettenreaktion) werden für das Screening des Plasmas von Einzelspendern sowie von Plasmapools auf HCV-RNA, HBV-DNA, HIV-RNA, HAV-RNA und Parvovirus B19-DNA verwendet. Im Falle eines positiven Testergebnisses werden die entsprechenden Plasmaspenden verworfen und gegebenenfalls der Plasmapool vernichtet. Neben Immunglobulin-Anreicherungsphasen beinhaltet der Herstellungsprozess verschiedene, voneinander unabhängige, Schritte zur Inaktivierung bzw. Eliminierung von Viren, die den Plasmapool kontaminieren könnten. Eine Reihe von Tests auf behüllte und unbehüllte Modellviren werden eingesetzt, um eine Quantifizierung und Validierung der in jeder Phase des Herstellungsprozesses erzielten Abreicherung der Viruslast zu ermöglichen. Die spezifischen Schritte zur Virussicherheit können je nach Herstellverfahren unterschiedlich sein. Für jede Immunglobulin-Charge wird ein Zertifikat mit Informationen zu den wichtigsten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften, zum Reinheitsgrad und zum Antikörperspektrum erstellt.

Für die Zulassung eines Immunglobulin-Präparates wird auch dessen klinische Wirksamkeit geprüft. Mittels etablierter Testverfahren erfolgen eine Testung der funktionellen Integrität,

eine Untersuchung auf neutralisierende Antikörper sowie ein Monitoring der immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Zugelassen werden nur Präparate, deren Wirksamkeit an Patienten mit einem primären Antikörpermangel und an Patienten mit einer ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura (ICD: M33.1)) belegt werden kann. Der therapeutische Erfolg bei Patienten mit chronischer ITP gilt als Beweis für die immunmodulatorische Aktivität eines Immunglobulin-Präparates.

Alle IVIg-Präparate, die derzeit im Handel erhältlich sind, enthalten intakte IgG-Moleküle, wobei die Verteilung der IgG-Subklassen derjenigen im normalen Serum entspricht. Bei gesunden Menschen beträgt die Halbwertszeit von IVIg ungefähr drei Wochen. Die Fc-Fragmente der IgG-Antikörper ermöglichen Wechselwirkungen und Signalübertragungen über die Fc-gamma-Rezeptoren zahlreicher Immunzellen. Immunglobuline haben einen komplexen Wirkungsmechanismus, der bislang noch nicht vollständig in vivo geklärt werden konnte. Seit einiger Zeit stößt die Bedeutung der Fc-Rezeptoren für die Aktivität der IVIg auf zunehmendes Interesse. Immunglobuline werden seit mehr als 25 Jahren zur Behandlung von Erkrankungen verwendet, die mit einer primären oder sekundären Immunschwäche einhergehen. In der Dermatologie werden sie hauptsächlich zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und der toxischen epidermalen Nekrolyse (ICD: L51.2) eingesetzt. Die Liste der Erkrankungen, bei denen IVIg verabreicht wurden, ist lang. In den meisten Fällen handelt es sich jedoch lediglich um kleine Serien aus nicht-kontrollierten Studien oder um isolierte Fallberichte. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass die Zahl der Patienten, die an seltenen Krankheitsbildern leiden, zu klein ist, um umfangreiche Studien zu ermöglichen. Darüber hinaus sind aufgrund sehr unterschiedlicher klinischer Verläufe und unterschiedlicher Begleitmedikationen Vergleiche zwischen den Patienten häufig schwierig. Angesichts hoher Therapiekosten ist eine Gabe von Immunglobulin-Präparaten nur in ausgewählten Fällen möglich, was die Untersuchung größerer Fallserien zusätzlich erschwert. Die hier vorgestellten Europäischen Richtlinien stammen von einer Expertengruppe, die das Ziel verfolgte, eine Liste von Indikationen zu erstellen, bei denen eine Behandlung mit IVIg derzeit als sinnvoll gilt, sowie die entsprechende wissenschaftliche Evidenz für die Anwendung von IVIg zusammenzufassen, um die Kliniker bei ihrer therapeutischen Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Das Ziel bestand darin, für jedes klinische Krankheitsbild folgende Fragen zu beantworten:

1. Bei welchen Erkrankungen sind IVIg indiziert?
2. Sind IVIg zur First-line- oder zur Second-line-Behandlung indiziert?
3. Wie lange sollte die Initialtherapie dauern?
4. In welchen Zeitintervallen sollten die IVIg-Infusionszyklen erfolgen?

5. Welche Dosierung der Immunglobuline ist erforderlich?
6. Wie lang sollte die Behandlungsdauer pro IVIg-Infusionszyklus sein?
7. Gibt es Methoden zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie?
8. Ist eine Langzeittherapie sinnvoll?

### **Dermatomyositis (ICD: M33.1):**

Bei der Dermatomyositis wird das höchste Evidenzniveau für die Wirksamkeit einer IVIg-Behandlung erreicht. Es wurden zahlreiche Fallberichte und kleine Serien sowie eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Crossover-Design publiziert, in denen die Wirksamkeit von IVIg bei Patienten mit Dermatomyositis belegt wird. Die *Working Group on European Guidelines* hat folgende Kriterien empfohlen:

**1. Indikationen:** Alle schweren Formen von Dermatomyositis, Einschusskörpermyositis oder Polymyositis (ICD: M33.2) stellen Indikationen für die Anwendung von IVIg dar. Dies gilt jeweils für die idiopathische (ICD: M33.1), paraneoplastische (ICD: M33.1) und juvenile (ICD: M33.0) Form.

**2. Timing der Therapie:** Zu diesen Krankheitsbildern existieren vergleichsweise valide Daten, die den frühzeitigen Einsatz von IVIg bei Patienten mit Dermatomyositis rechtfertigen. Bei Patienten mit fulminantem Krankheitsverlauf, schwerer Myolyse oder Paralyse kann eine First-line-Behandlung mit Immunglobulinen gerechtfertigt sein. Zur Second-line-Behandlung sollten IVIg verwendet werden, wenn nach einer einmonatigen Steroid-Monotherapie keine klinische Besserung eingetreten ist, wenn die Reduzierung der Steroiddosis eine Verschlechterung der klinischen Situation zur Folge hat oder, wenn unerwünschte Wirkungen die Fortsetzung einer Steroidtherapie verhindern.

Der Einsatz von IVIg gilt als adjuvante Behandlung, die zusätzlich zu einer immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden sowie gegebenenfalls weiteren Immunsuppressiva verabreicht wird. Eine Monotherapie mit IVIg erweist sich in der Regel als nicht ausreichend wirksam. Eine Behandlung mit IVIg sollte daher nicht zu lange hinausgezögert werden, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Knochenmarkreserve für eine gleichzeitige immunsuppressive Therapie zur Verfügung steht.

**3. Dauer der Initialtherapie:** Die Initialtherapie sollte sechs Monate dauern, um die Wirksamkeit der IVIg-Behandlung beurteilen zu können. Nach sechs Behandlungszyklen sollte erkennbar sein, dass die Therapie wirksam ist, anderenfalls ist die IVIg-Behandlung abzubrechen. Nach 12 Behandlungszyklen kann probeweise eine Washout-Phase erfolgen

und geprüft werden, ob das Zeitintervall zwischen zwei Infusionen auf maximal 6 Wochen verlängert werden kann. Im Falle eines Rezidivs ist eine Wiederaufnahme der Behandlung jederzeit möglich.

**4. Zeitintervalle zwischen den Infusionen:** Zu Beginn sollte die adjuvante IVIg-Behandlung alle vier Wochen verabreicht werden. Bei günstigem klinischem Ansprechen kann das Zeitintervall langsam bis auf maximal sechs Wochen verlängert werden. Ein längerer Zeitabstand zwischen den Infusionen ist angesichts der Halbwertszeit der IVIg (zirka drei Wochen) nicht empfehlenswert.

**5. Dosierung der IVIg:** Wissenschaftliche Beweise für die Wirksamkeit von IVIg wurden in den meisten Fällen mit einer Dosierung von 2 g pro Kilogramm Körpergewicht und pro Behandlungszyklus erzielt. Die oben genannten Dosierungsempfehlungen sollten unbedingt streng eingehalten werden, da bislang keine eindeutigen Beweise für die Wirksamkeit von niedrigeren Dosen bei diesen schweren Krankheitsbildern existieren.

**6. Dauer der IVIg-Verabreichung:** Immunglobuline sollten über einen Zeitraum von zwei bis fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. Die Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen hat im Allgemeinen eine bessere Verträglichkeit zur Folge. Bei Patienten mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sollten Immunglobulin-Präparate über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. In den meisten Fällen kann die Behandlung bei guter initialer Verträglichkeit auch ambulant fortgesetzt werden.

**7. Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit:** Bei Patienten mit Dermatomyositis stellt das klinische Bild den wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung dar, wobei der Evaluation der Muskelkraft die größte Bedeutung zukommt. Demgegenüber sind Autoantikörpertiter kein Maß zur Beurteilung der therapeutischen Antwort. Auch die Serumkonzentration von Creatin-Kinase und muskulärer Aldolase eignen sich nicht als Indikatoren für die therapeutische Wirksamkeit, da sie unter einer immunsuppressiven Therapie meist rasch auf normale Werte zurückgehen. Magnetresonanztomografie und Sonographie der proximalen Muskelgruppen sind zwar für die Erstdiagnose und für gezielte Muskelbiopsien von Bedeutung, eignen sich jedoch nicht zur engmaschigen Verlaufskontrolle. Zur Beurteilung der klinischen Antwort müssen daher folgende Kriterien verwendet werden: Normalisierung der Muskelkraft bei ausschleichender Steroiddosierung, Abklingen des Erythems sowie allmähliche Rückbildung weiterer klinischer Zeichen (z. B. der Gottronschen Papeln) unter laufender IVIg-Therapie. Erfahrungsgemäß wird das klinische Ansprechen ab dem zweiten Behandlungszyklus vor allem für den

Patienten (hauptsächlich aufgrund einer Besserung der Muskelkraft), aber auch für den Arzt erkennbar. Ein zu schnelles Ausschleichen der Begleitmedikation muss jedoch vermieden werden. Eine deutliche Besserung der Symptome tritt häufig erst nach Verabreichung von drei bis vier Behandlungszyklen ein.

**8. Langzeitbehandlung mit IVIg:** In seltenen Fällen kann bei Patienten mit schwerer chronischer Dermatomyositis eine Langzeittherapie erforderlich sein, wobei jedoch Therapieauslassversuche eingeplant werden sollten, um eine Beurteilung der Wirkung der IVIg-Therapie auf den Krankheitsverlauf zu ermöglichen.

#### Evidenz für systemische Therapien der Dermatomyositis

IVIg	Evidenzgrad I-b	Empfehlungsstärke A
Systemische Steroide	Evidenzgrad III	Empfehlungsstärke A
Andere	Evidenzgrad IV	Empfehlungsstärke B

(Hierarchie der Evidenz gemäß den Empfehlungen der *US Agency for Health Research and Quality AHRQ*)

## **Blasenbildende Autoimmunerkrankungen:**

Autoimmunerkrankungen werden durch Autoantikörper verursacht. Die ursächlichen Autoantigene sind weitgehend bekannt und wurden molekular charakterisiert.

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen werden meist ausschließlich von Dermatologen behandelt und sind daher für unser Fachgebiet von großer Bedeutung. Für die Behandlung dieser Erkrankungen mit IVIg gelten folgende Empfehlungen:

**1. Indikation:** Bei allen schweren und therapieresistenten Autoimmunerkrankungen besteht eine Indikation für die Anwendung von IVIg (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke B). Als besonders hilfreich haben sich IVIg bei folgenden Krankheitsbildern erwiesen: Pemphigus vulgaris (ICD: L10.0) (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke B), Pemphigus foliaceus (ICD: L10.2) (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke B), benignes Schleimhautpemphigoid (ICD: L12.1) (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke B) sowie Epidermolysis bullosa acquisita (ICD: L12.3) (Evidenzgrad IV, Empfehlungsstärke C). Die Gabe von Immunglobulinen kann jedoch auch in folgenden Fällen indiziert sein: schweres bullöses Pemphigoid (ICD: L12.0) (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke B), lineare IgA-Dermatose (ICD: L13.8) (Evidenzgrad IV, Empfehlungsstärke C), IgA-Pemphigus (ICD: L10.9) sowie paraneoplastischer Pemphigus (ICD: L10.8) (Evidenzgrad IV, Empfehlungsstärke C).

**2. Timing der Therapie:** Angesichts fehlender Evidenz, aber auch aus wirtschaftlichen Gründen, ist es grundsätzlich nicht empfehlenswert, IVIg zur First-line-Behandlung von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen einzusetzen. In Einzelfällen kann die Anwendung von IVIg als First-line-Therapie jedoch sinnvoll sein, beispielsweise bei Kontraindikationen für eine immunsuppressive Standardtherapie (aseptische Knochennekrose, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, fortgeschrittene Osteoporose, Katarakt) . Immunglobuline eignen sich daher lediglich zur Second-line-Behandlung im Anschluss an eine adäquate Kombinationstherapie mit Steroiden (z. B. Prednisolon 2 mg pro kg Körpergewicht und pro Tag) und einem weiteren Immunsuppressivum (z. B. Mycophenolatmofetil, Azathioprin). Auch bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen erfolgt die Gabe von IVIg als adjuvante Behandlung, die zusätzlich zu einer konventionellen immunsuppressiven Therapie verabreicht wird. Die Anwendung von Immunglobulinen darf nicht zu lange hinausgezögert werden, da eine adjuvante Behandlung nur in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie wirksam ist, wobei letztere eine ausreichende Knochenmarksreserve erfordert. Eine Immunglobulin-Monotherapie ist in der Regel nicht empfehlenswert.

**3. Dauer der Initialtherapie:** Die Initialtherapie sollte drei bis sechs Monate dauern, um das Ansprechen der Patienten auf die IVIg-Behandlung beurteilen zu können. Bei manchen Patienten kommt es erst nach sechs Behandlungszyklen zu einem anhaltenden therapeutischen Ansprechen. Falls auch nach sechs Behandlungszyklen keine therapeutische Antwort zu verzeichnen ist, empfiehlt es sich, die IVIg-Behandlung abubrechen.

**4. Zeitintervalle zwischen den Infusionen:** Eine adjuvante Therapie mit IVIg sollte zunächst alle 4 Wochen verabreicht werden. Bei günstigem klinischem Ansprechen kann das Zeitintervall langsam bis auf maximal sechs Wochen verlängert werden. Längere Zeitabstände zwischen den Infusionen sind angesichts der Halbwertszeit der Immunglobuline nicht empfehlenswert.

**5. Dosierung:** Reproduzierbare, positive Erfahrungen wurden bislang lediglich mit einer intravenös infundierten Gesamtdosis von 2 g pro Kilogramm Körpergewicht erzielt (siehe oben). Diese Dosierung sollte derzeit als Standarddosierung gelten, da noch keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit von höheren oder niedrigeren Dosierungen vorliegen.

**6. Behandlungsdauer:** Wie oben beschrieben, sollten Immunglobuline über einen Zeitraum von zwei bis fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden, da die Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen zu einer besseren Verträglichkeit beiträgt.

**7. Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit:** Bei den meisten blasenbildenden Autoimmunerkrankungen können neben dem klinischen Bild auch serologische Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung herangezogen werden. Kriterien zur Beurteilung der klinischen Situation sind das Sistieren der Blasenbildung und das Abheilen vorhandener Läsionen unter adjuvanter IVIg-Therapie. Darüber hinaus sollte eine mäßige Reduzierung der gleichzeitig verabreichten Immunsuppressiva möglich sein, ohne dass Rezidive auftreten. Serologische Parameter können mit Hilfe der bewährten Enzymimmunoassay-Technik bestimmt werden (insbesondere bei Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, bullösem Pemphigoid und Schleimhautpemphigoid). Auch die Ergebnisse indirekter Immunfluoreszenztests eignen sich als Indikatoren für das klinische Ansprechen. Da die Titer nicht in allen Fällen zuverlässig mit dem klinischen Bild korrelieren, sollte diese Methode nur als ergänzende Information Verwendung finden.

**8. Langzeittherapie:** Eine Langzeittherapie mit IVIg ist nur in seltenen Fällen indiziert. Ausnahmen bilden Fälle, bei denen nach Absetzen der IVIg-Therapie Rezidive auftreten und

bei denen keine alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In regelmäßigen Abständen sollten probeweise Washout-Phasen eingeplant werden.

### **Vaskulitiden:**

Vaskulitiden sind systemische Krankheitsbilder, bei denen es zu Entzündungen der Blutgefäße in diversen Organsysteme kommen kann. Unterschieden werden primäre und sekundäre systemische Vaskulitiden. Da die Haut häufig als „Indikatororgan“ mitbetroffen ist und sich Vaskulitiden häufig als hochgradig therapieresistent erweisen, stellen Immunglobuline oft eine therapeutische Alternative dar. Es gelten daher folgende Empfehlungen:

**1. Indikation:** Lediglich beim Kawasaki-Syndrom (ICD: M30.3) stellen IVIg die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad I a, Empfehlungsstärke A). Die Primärbehandlung besteht in der Regel aus hochdosierten Kortikosteroiden in Kombination mit immunsuppressiven Pharmaka wie beispielsweise Cyclophosphamid. Die Anwendung dieses oft sehr aggressiven immunsuppressiven Therapieregimes ist häufig mit schweren Nebenwirkungen assoziiert, und beim Absetzen der Therapie oder bei Dosisreduktionen kommt es häufig zu Rezidiven. Bei Patienten, die nicht auf die Standardtherapie ansprechen oder die an einer besonders fulminanten, progredienten Verlaufsform mit multiplen Komplikationen und schweren Nebenwirkungen leiden, sollten IVIg als Therapie der ersten Wahl verabreicht werden. Alle Formen von Vaskulitiden stellen daher mögliche Indikationen für die Applikation von IVIg dar. Besonders positive Ergebnisse wurden bei primären Vaskulitiden erzielt, unter anderem bei Wegenerscher Granulomatose (ICD: M31.3) (Evidenzgrad I a, Empfehlungsstärke B), Polyarteritis nodosa (ICD: M30.0) (Evidenzgrad IV, Empfehlungsstärke D), IgA-assoziiertes Vaskulitis (ICD: D69.0) (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke D), Churg-Strauss-Syndrom (ICD: M30.1) (Evidenzgrad I, Empfehlungsstärke B) und mikroskopischer Polyangiitis (ICD: M31.7) (Evidenzgrad I a, Empfehlungsstärke B), aber auch bei autoimmunbedingten sekundären Vaskulitiden (Evidenzgrad III, Empfehlungsstärke D). Auch bei Patienten mit Antiphospholipidantikörper-Syndrom (ICD: D89.8) (APS) wurden günstige Behandlungsergebnisse erzielt (bei Anwendung in der Geburtshilfe: Evidenzgrad II, Empfehlungsstärke C; bei schwerstem APS: Evidenzgrad IV, Empfehlungsstärke C).

**2. Timing der Therapie:** IVIg sind lediglich beim Kawasaki-Syndrom zur First-line-Behandlung zulässig. Wie bereits erwähnt, kommt die Gabe von IVIg nur bei Versagen der immunsuppressiven Therapie oder bei Vorliegen von Kontraindikationen als adjuvante

Behandlung in Frage. Durch frühzeitige Applikation von IVIg kann jedoch einer massiven Gewebeerstörung vorgebeugt und das Ausmaß der Gewebeschäden bei bestimmten Krankheitsbildern begrenzt werden (z. B. bei hämorrhagischer nekrotisierender Vaskulitis der Haut, ANCA-assoziierte Vaskulitiden).

**3. Dauer der Initialtherapie:** Ebenso wie bei den oben beschriebenen Indikationen sollte die Dauer der Initialtherapie drei bis sechs Monate betragen, um das Ansprechen des Patienten auf die IVIg beurteilen zu können.

**4. Zeitintervalle zwischen den Infusionen:** Wie bei den oben beschriebenen Indikationen sollten die IVIg anfangs alle 4 Wochen verabreicht werden. Bei günstigem klinischem Ansprechen kann das Zeitintervall langsam bis auf maximal sechs Wochen verlängert werden. Längere Zeitabstände zwischen den Infusionen werden nicht empfohlen.

**5. Dosierung:** Zur Behandlung des Kawasaki-Syndroms bei Kindern wird eine Dosierung von 1,6-2,0 g pro kg Körpergewicht und pro Behandlungszyklus empfohlen (als Bolusinfusion oder als Einzelinfusionen über 2 bis 5 Tage); diese Immunglobulin-Gabe erfolgt zusätzlich zu der empfohlenen Therapie mit Acetylsalicylsäure, deren Anfangsdosierung 50 mg/kg Körpergewicht beträgt. Bislang erhielten Patienten mit Vaskulitiden in allen Fallserien eine Gesamtdosis von 2 g pro kg Körpergewicht.

**6. Dauer der Behandlung:** Die Behandlungsdauer sollte 2 bis 5 Tage betragen. Eine längere Behandlungsdauer ist mit einer geringeren Zahl unerwünschter Wirkungen assoziiert. Bei Patienten mit systemischer Vaskulitis und Nierenbeteiligung sollte die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder gegebenenfalls eine geringere Dosierung verwendet werden (z. B. eine Gesamtdosis von 1 g pro kg Körpergewicht).

**7. Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit:** Hauptkriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung ist das klinische Ansprechen. Da die Organbeteiligung unterschiedlich stark ausgeprägt ist, können hier nur allgemeine Empfehlungen abgegeben werden. Als Indikatoren für das klinische Ansprechen eignen sich beispielsweise die CRP-Werte und organspezifische Laborparameter. Bei der Wegenerschen Granulomatose können außerdem die c-ANCA-Titer als Indikatoren herangezogen werden.

**8. Langzeittherapie:** Eine Langzeittherapie mit IVIg wird nur in Ausnahmefällen empfohlen.

## **Lupus erythematodes (ICD: M32.8) und andere Kollagenosen:**

Bei fast allen Autoimmunerkrankungen wurden IVIg bereits in kleinen Serien in experimentellen Therapiestudien verabreicht. Valide wissenschaftliche Daten wurden jedoch lediglich bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes gewonnen. Folgende Empfehlungen sollten beachtet werden:

### **1. Indikation:**

Grundsätzlich können alle schweren Formen von Autoimmunkrankheiten als Indikationen für einen Therapieversuch mit IVIg betrachtet werden, wenn keine alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Als wirksam gilt eine Behandlung mit IVIg beim systemischen Lupus erythematodes (Evidenzgrad III) und insbesondere bei der Lupus-Nephritis (ICD: N08.5) (Toubi et al, 2006). Weniger eindeutig ist die Datenlage bei Patienten mit Sklerodermie (ICD: M34.0): Für diese können derzeit keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden (Levy et al, 2004).

### **2. Timing der Therapie:** Generell werden IVIg nicht zur First-line-Behandlung empfohlen.

Als eine mögliche Indikation für den Einsatz von IVIg gilt das schlechte klinische Ansprechen auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Steroiden und einem weiteren Immunsuppressivum. Auch bei Krankheitsbildern wie der Lupus-Nephritis darf eine Behandlung mit IVIg nicht zu lange hinausgezögert werden, um Knochenmarkschädigungen zu vermeiden, die sich ungünstig auf nachfolgende adjuvante IVIg-Therapien auswirken würden. Die IVIg-Gabe sollte auch hier in Kombination mit einer wirksamen immunsuppressiven Therapie erfolgen.

**3. Dauer der Initialtherapie:** Analog zu den oben genannten Krankheitsbildern sollte die Initialtherapie sechs Monate dauern. Falls nach Ablauf dieser Zeit kein klinisches Ansprechen zu verzeichnen ist, muss die Behandlung abgebrochen werden.

**4. Zeitintervalle zwischen den Infusionen:** Auch hier sollte der Zeitabstand zwischen den Infusionen vier Wochen betragen. Anschließend kann das Zeitintervall langsam bis auf sechs Wochen verlängert werden. Ein längerer Zeitabstand zwischen den Infusionen ist angesichts der Halbwertszeit der Immunglobuline nicht sinnvoll.

**5. Dosierung:** Auch bei diesen Krankheitsbildern beschränken sich die Erfahrungen auf die Standarddosierung von 2 g pro kg Körpergewicht. Diese Dosierung sollte als Standardempfehlung anerkannt werden.

**6. Dauer der IVIg-Verabreichung:** Immunglobuline sollten über einen Zeitraum von zwei bis fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. In Fällen mit schwerer Organbeteiligung und insbesondere bei Nieren- oder Herzschäden sollte die Behandlungsdauer generell fünf Tage betragen.

**7. Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit:** Auch bei diesen Krankheitsbildern stellt das klinische Bild den wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung dar. Angesichts der großen Heterogenität dieser Krankheitsbilder kann lediglich die allgemeine Empfehlung abgegeben werden, als Indikatoren für das klinische Ansprechen Besserungen der Schäden primärer Zielorgane zu verwenden (z. B. die Eiweißausscheidung im Urin). In Einzelfällen können auch die Titer krankheitsspezifischer Autoantikörper (z. B. Antikörper gegen Doppelstrang-DNA) als Indikatoren für das klinische Ansprechen beim systemischen Lupus erythematoses herangezogen werden.

**8. Langzeittherapie:** Eine Langzeittherapie mit IVIg kann nur in Ausnahmefällen empfohlen werden.

### **Toxische epidermale Nekrolyse (ICD: L51.2):**

Bei der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) handelt es sich um eine lebensbedrohliche medikamentöse Nebenwirkung. Das Krankheitsbild ist mit einer Fas-vermittelten Apoptose der epidermalen Keratinozyten assoziiert. Aufgrund des lebensbedrohlichen und fulminanten Krankheitsverlaufes, bei dem es in schweren Fällen zu großflächiger Ablösung der Epidermis kommt, besteht bei den Patienten ein akutes Infektionsrisiko. Die Patienten müssen intensivmedizinisch behandelt werden. Dennoch verläuft die Krankheit in bis zu 40 % der Fälle tödlich. Für die Behandlung mit IVIg gelten folgende Empfehlungen:

**1. Indikation:** In zahlreichen Studien hat sich bei der toxischen epidermalen Nekrolyse die frühzeitige Gabe von IVIg als potentiell lebensrettend erwiesen (Evidenzgrad IIIb, Empfehlungsstärke C) (Viard et al; Mittmann N et al). Obwohl der Wirkmechanismus bislang noch unklar ist, gilt bei bestätigter Diagnose sowie bei schwerer TEN die frühzeitige Applikation von hochdosierten Immunglobulinen mangels therapeutischer Alternativen als empfohlene Therapie.

**2. Timing der Therapie:** Anders als bei den oben genannten Krankheitsbildern muss die Applikation von Immunglobulinen so schnell wie möglich nach Bestätigung der Diagnose beginnen. Die IVIg-Gabe kann als Monotherapie und zusätzlich zur intensivmedizinischen Behandlung erfolgen. Die kombinierte Anwendung von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva wird kontrovers diskutiert.

**3. Dauer der Initialtherapie:** Bei diesem Krankheitsbild ist in der Regel lediglich ein einziger Behandlungszyklus erforderlich, der über einen Zeitraum von drei bis fünf Tagen verabreicht wird.

**4. Dosierung:** Die bei der TEN empfohlene Dosierung der IVIg unterscheidet sich von derjenigen bei anderen Autoimmunkrankheiten. Empfohlen wird im allgemeinen eine Gesamtdosis von 3 g pro kg Körpergewicht. Die Applikation dieser Gesamtdosis muss fraktioniert erfolgen (über drei bis fünf Tage), insbesondere wenn bei den ohnehin extrem gefährdeten Patienten eine Niereninsuffizienz vorliegt.

**5. Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit:** Der beste klinische Parameter zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit ist ein Stop des Größenwachstums bestehender Läsionen, ein negatives Nikolsky Zeichen und eine beginnende Reepithelialisierung. Der Beitrag von IVIg zum Heilungsprozess ist naturgemäß schwierig zu beurteilen.

**6. Langzeittherapie:** entfällt

### **Weitere potentielle Indikationen für eine Behandlung mit IVIg:**

In zahlreichen dermatologischen Publikationen wurden Behandlungen mit IVIg als wirksam beschrieben. Nachfolgend werden einige Beispiele angeführt, wobei zur Zeit jedoch noch keine abschließende Beurteilung möglich ist.

#### **Atopische Dermatitis (ICD: L20.9) (Evidenzgrad III):**

Nach Angaben verschiedener Autoren und einzelnen Fallberichten zufolge sollte die Anwendung von IVIg bei besonders schweren Formen eines atopischen Ekzems unbedingt in Betracht gezogen werden. In der Fachliteratur wurde berichtet, dass bei einigen Patienten mit therapieresistenter atopischer Dermatitis der Heilungsprozess durch eine IVIg-Gabe deutlich beschleunigt werden kann (Paul et al, 2002; Jolles & Hughes, 2006).

#### Autoimmunurtikaria (ICD: M31.8) (Evidenzgrad III):

In schweren Fällen von autoimmun-bedingter Urtikaria können Immunglobuline in Betracht gezogen werden, wenn sich alle anderen Therapien als erfolglos erwiesen haben. Bislang liegen für diese Indikation lediglich einzelne Fallberichte und Ergebnisse aus kleineren Fallserien vor, in denen über die erfolgreiche Anwendung von Immunglobulinen in der oben genannten Dosierung berichtet wird (Jolles & Hughes, 2006). Eine abschließende Beurteilung dieser Berichte ist zur Zeit noch nicht möglich.

#### Skleromyxödem (ICD: L98.5) (Evidenzgrad III):

Die meisten Berichte über die Behandlung des Skleromyxödems mit IVIg zeigen, dass IVIg zu einer Besserung oder sogar Heilung dieses Krankheitsbildes führen können. In therapieresistenten Fällen sollten IVIg daher als Therapie der Wahl betrachtet werden, auch wenn diese Empfehlung lediglich auf den Ergebnissen kleiner Fallserien beruht. Es liegen auch Fallberichte über erfolgreiche Behandlungen vor. Angesichts des Fehlens umfangreicherer Studien ist jedoch derzeit keine abschließende Beurteilung möglich.

#### Pyoderma gangraenosum (ICD: L88.x0) (Evidenzgrad III-IV):

Bei der Behandlung schwerer und therapieresistenter Fälle von Pyoderma gangraenosum stellen IVIg eine mögliche Therapieoption dar. Da in diesem Zusammenhang lediglich kleine Fallserien publiziert wurden, konnte hinsichtlich des Einsatzes von IVIg bislang noch kein Konsens erzielt werden.

#### **Zusammenfassung:**

Die hier vorgestellten Empfehlungen zur therapeutischen Anwendung von IVIg in der Dermatologie demonstrieren die große Bedeutung einer IVIg-Therapie bei zahlreichen Autoimmunkrankheiten der Haut und bei der toxischen epidermalen Nekrolyse. Der Stellenwert einer IVIg-Therapie bei ansonsten therapieresistenten Erkrankungen ist unstrittig. Die therapeutischen Empfehlungen für die oben genannten Krankheitsbilder beruhen daher auf einer soliden Datenlage. Angesichts des bislang noch ungeklärten Wirkmechanismus der IVIg in vivo müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um für die betroffenen Patientenpopulationen geeignete Standardtherapien zu entwickeln. Dies erfordert die Durchführung und Evaluation noch umfangreicherer Fallserien in verschiedenen Einrichtungen. Als Grundlage könnten die hier vorgestellten therapeutischen Empfehlungen dienen. Die Einführung dieser EU-Richtlinie in die klinische Praxis wird den Einsatz von IVIG in der Dermatologie in ganz Europa optimieren.



## Tabelle 1

### **Indikationen für die Verabreichung von IVIg**

- Schwere Formen von Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, Polymyositis
- Toxische epidermale Nekrolyse
- Schwere Formen von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen
- Schwere systemische Vaskulitiden
- Schwere Formen des Lupus erythematodes

### **Weniger eindeutige Indikationen**

- Atopische Dermatitis
- Autoimmunurtikaria
- Skleromyxoedem
- Schwere Formen von Kollagenosen

## Tabelle 2

### **Empfohlene Dosierungsregimes**

<b>Dosierung:</b>	IVIg-Gesamtdosis 2 g/kg Körpergewicht <sup>*)</sup> , verteilt über 2-5 Tage
<b>Behandlungsintervall:</b>	IVIg-Gabe initial alle 4 Wochen / nach 6 Monaten allmähliche Verlängerung des Behandlungsintervalls bis auf 6 Wochen <sup>**)</sup>
<b>Langzeittherapie:</b>	in Einzelfällen

<sup>\*)</sup> 3 g/kg Körpergewicht bei Patienten mit toxischer epidermaler Nekrose

<sup>\*\*)</sup> nur 1 Zyklus bei Patienten mit Kawasaki-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose

## Literatur:

1. Amato AA, Barohn RJ, Jackson CE, Pappert EJ, Sahenk Z, Kissel JT. Inclusion body myositis: treatment with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44:1516-8.
2. Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Intravenous immunoglobulin therapy in vasculitis. *Clin Rev All Immunol*; 2005; 29:237-245
3. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Laraki R, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21:1092-7.
4. Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Art. No.: CD003643*.
5. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology*. 2001;56:323-7.
6. Dalakas MC. Update on the use of intravenous immune globulin in the treatment of patients with inflammatory muscle disease. *J Clin Immunol* 1995;15:70S-5S.
7. Enk A, Hertl M, Messer G, Meurer M, Rentz E, Zillikens D. The use of high dose intravenous immunoglobulins in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003 Mar;1(3):183-90. German.
8. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunzicker T, Saurat JH, Tschopp J, French L. Inhibition of TEN by blockade of CD95 with human IVIg. *Science* 1998 Oct; 282: 490-493.
9. Mittmann N, Chan BC, Knowles S, Shear NH. IVIg for the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Skin therapy Lett*. 2007 Feb; 12 (1): 7-9.
10. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol*. 1998 Jan;134(1):80-6.
11. Jolles S, Hughes J. Use of IGIV in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis, and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol*. 2006 Apr;6(4):579-91. 2005 Dec 13. Review.
12. Karim A, Lawlor F, Black MM. Successful treatment of scleromyxoedema with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol*. 2004 May;29(3):317-8.
13. Körber A, Franckson T, Grabbe S, Dissemond J. (2007) Successful therapy of scleromyxoedema Arndt-Gottron with low-dose intravenous immunoglobulin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 21:4, 553–554
14. Kukova G, Bruch-Gerharz D, Gensch K, Ruzicka T, Reifenberger J. (2006) Skleromyxödem. *Der Hautarzt* 57:4, 326
15. Levy Y, George J, Fabbrizzi F, Rotman P, Paz Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *Southern Medical Journal*. 1999; 92(4):412-414
16. Levy Y, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L, Generini S, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open label study. *Arthritis Rheum*. 1005-7, 2004
17. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002 Sep;147(3):518-22.

18. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Feb;56(2):181-200.
19. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol.* 87:206-18, 2007
20. Richter C, Schnabel A, Csernok E, De Groot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 1995; 101:2-7
21. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis-four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995;72:25-8.
22. Schanz S, Ulmer A, Fierlbeck G. Intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis: A new treatment option? *A Am Acad Dermatol.* 2003; 49(3):555-556
23. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005; 38(2):123-137
24. Topf S, Simon M jr., Schell H, Lüftl M. (2006) Deutliche Besserung eines Skleromyxödem Arndt-Gottron durch hoch dosierte intravenöse Immunglobuline. *Der Hautarzt*
25. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Hum. Immunol* (2005) 66:395-402

## Decision Tree IVIg severe autoimmune diseases



