

Rationale

Die Wirksamkeit der intravenösen Gabe von Immunglobulinen ist für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), die multifokale motorische Neuropathie (MMN) und für die schubförmige Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose, MS) belegt und hat Eingang in die Therapierichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Behandlung der MS unter bestimmten Voraussetzungen¹ gefunden.

Eine neue Behandlungsmöglichkeit zeichnet sich für die Therapie des Post-Polio-Syndroms (PPS) ab, für das bisher keine Therapieoptionen bestehen. Eine doppelt verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (n=142) mit intravenöser Gabe von 30 g Immunglobulin pro Tag, zweimal jeweils über 3 Tage mit 3-monatigem Abstand zeigte eine signifikante Verbesserung von Muskelkraft, Vitalität und körperlicher Aktivität². Eine weitere doppelt verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (n=20) mit 2 g/kg KG intravenös einmal über 2-4 Tage ergab nach 3 Monaten eine Verbesserung des Schmerzempfindens, jedoch keine signifikanten Unterschiede für Kraft und Fatigue³.

Die ambulante Durchführung der intravenösen Gabe von Immunglobulinen kann durch schwierige Venenverhältnisse erschwert bzw. unmöglich sein. Die regelmäßig notwendigen, oft weiten Anreisen und Zeiten in medizinischen Einrichtungen beeinträchtigen die Compliance der Patienten. Deswegen wurden 4 Patienten mit MS und 1 Patientin mit Post-Polio-Syndrom in der subkutanen Heimselbstbehandlung mit Immunglobulinen geschult. Diese Art der Applikation ist bei Kindern und erwachsenen Patienten mit angeborenen Immundefizienzsyndromen seit vielen Jahren gut etabliert. Bei einer Dosierung mit 0,4 g/kg KG pro Monat erreicht die subkutane Gabe von Immunglobulinen (Gammanorm®) gleiche Serumspiegel wie die intravenöse Gabe einmal pro Monat⁴. Dabei ist die s.c. Gabe von Immunglobulinen kostengünstiger als die i.v. Gabe, wie für die Situation im deutschen Gesundheitssystem nachgewiesen werden konnte⁴.

Methodik

Die Dosierung bei Patienten mit MS folgt der Studienlage mit 0,4 g/kg KG einmal pro Monat, die auch für die Patienten mit PPS übernommen wurde. Daraus ergibt sich bei angenommenen 60 kg KG eine monatliche Dosis von 24 g Immunglobulin.

Für die zur s.c. Gabe zugelassenen Immunglobulinzubereitungen Gammanorm® ergeben sich daraus für 25 g pro Monat 40 ml pro Woche entsprechend 6,6 g pro Woche. Die s.c. Injektion dauert zwischen 35 bis 90 min bei einer Geschwindigkeit zwischen 12 und 19 ml/Std. je nach Dosierung.

Alle Patienten erhielten eine Schulung in der subkutanen Selbstinjektion von Immunglobulinen über ca. 2 Stunden einschließlich der ersten Behandlung ambulant.

Die 2. Behandlung wurde ebenfalls im Neurozentrum Prien unter Aufsicht aber vom Patienten selbst durchgeführt mit Überprüfung der korrekten Vorbereitung und Durchführung.

Das Angebot bei Problemen zu den normalen Öffnungszeiten telefonisch Kontakt aufzunehmen, war nur einmal bei technischem Pumpenversagen notwendig.

Die subkutane Gabe erfolgt über eine Butterfly-Injektionsnadel (27G x 10 mm x 60 cm Venogloss Katheder®), die vom Patienten selbst abdominal oder am Oberschenkel mit Ortswechsel im Rotationsprinzip einschließlich Seitenwechsel nach Hautdesinfektion eingestochen und dann mittels Klebeband fixiert wird (Bilder 1 a, b, 2).

Nach Ausschluß einer Gefäßpunktion wird die Butterflynadel mit dem Schlauchsystem zur Infusionspritze, gefüllt mit dem festgelegten Volumen Gammanorm®, verbunden (Bild 3).

Die Pumpe Typ Micrel MP-MLH wird manuell programmiert initial auf 10 ml, dann 15 bis 19 ml/Std, was eine Injektionszeit zwischen 35 bis 90 min je nach Dosis bzw. Volumen ergibt (Bild 4).

Die s.c. Gabe bedingt eine schmerzlose, geringe prominente Kissenbildung um die Injektionsstelle der Nadelrichtung folgend, die sich innerhalb von 12 Std. meist über Nacht nach abendlicher Applikation zurückbildet.



Bild 1a



Bild 1b



Bild 2



Bild 3



Bild 4

Patienten

■ **Patientin 1 RS, geb. 1977:** MS gesichert, schubförmig remittierend seit 1999. Seit 2002 ca. 1 Schub/Jahr, Vorbehandlung Xaliproden bis 2005. Indikation für s.c. Immunglobulin: Kinderwunsch und unzureichende Venenverhältnisse für i.v. Gabe. Beginn 5/06 20 g s.c. Immunglobulin über 4 Wochen entspricht 30 ml einmal pro Woche. Schub 7/06 post viralem Infekt. Geburt 11/06. MR Schädel 4/07 ohne neue oder aktive Manifestationen. Schub 7/07, MR Schädel 9/07 neue kleintumorige Herde. Umstellung auf Interferon-β-1b (Betaferon) 9/07, seither schubfrei.

■ **Patientin 2 SS, geb. 1970:** MS gesichert, schubförmig remittierend seit 2004. Schubrate 1x/Jahr. Keine Vorbehandlung. Indikation für s.c. Immunglobulin: Kinderwunsch und unzureichende Venenverhältnisse für i.v. Gabe. Beginn 5/06 15 g über 4 Wochen entspricht 20 ml einmal pro Woche. Geburt 10/06. MR 1/07 2 sehr kleine neue Läsionen in T2 seit 1/06. MR 1/08 keine neue Manifestationen. Ende Schubprophylaxe 1/08 nach 2,5 Jahren klinisch und subklinisch ohne Krankheitsaktivität.

■ **Patientin 3 CS, geb. 1972:** MS gesichert, schubförmig remittierend seit 2005. 2005 2 Schübe. 8/05 bis 6/06 Copaxone, darunter 4/06 subklinische Krankheitsaktivität im MR. 6/06 bis 6/07 wegen Auslandsreise Azathioprin 100 mg. Indikation für s.c. Immunglobulin: Kinderwunsch und unzureichende Venenverhältnisse für i.v. Gabe. Seit 7/07 20 g s.c. Immunglobulin über 4 Wochen entspricht 30 ml einmal pro Woche bis jetzt.

■ **Patientin 4 SA, geb. 1958:** MS gesichert, schubförmig remittierend seit 2004, in 2004 2 Schübe. Rezidivierende depressive Störung seit 2002. Azathioprin bis 150 mg 8/04 bis 11/04 mit Unverträglichkeit. Ab 12/04 bis 2/06 i.v. Immunglobulin, mit 25 g Flebogamma 5% alle 6 Wochen, aber sehr schwierig wegen Venenstatus. Indikation für s.c. Immunglobulin: Unverträglichkeit für Azathioprin, Kontraindikation für Interferone, unzureichende Venenverhältnisse. Beginn 3/06 20 g s.c. Immunglobulin über 4 Wochen entspricht 30 ml einmal pro Woche bis jetzt. Klinisch und subklinisch ohne Krankheitsaktivität seit 12/04.

■ **Patientin 5 LI, geb. 1954:** Poliomyelitis 1957 mit Tetraparesen, jetzt mit residualen Paresen der Arme rechts 4-5/5, links 3-4/5. Seit 3/2005 PPS mit rascher Zunahme der Paresen innerhalb von 3 Monaten bis Arm rechts 2-3/5, links 2-3/5, dann auch Paraparese 3-4/5 sowie zunehmende Atemnot. Ab 8/05 Hausarbeiten nur noch mit Mühe, keine Überkopparbeiten und für längere Strecken rollstuhlpflichtig. Indikation für s.c. Immunglobulin: PPS, Venensituation erlaubt keine intravenöse Immunglobulingabe. Nach frustranen i.v. Versuchen seit 11/06 s.c. Gabe mit 25 g über 4 Wochen entspricht 2 x 20 ml pro Woche im Rahmen einer mit dem Kostenträger abgesprochenen Off-Label Therapie. Innerhalb von 3 Monaten deutliche Besserung der Paresen mit Normalisierung der Kraftentfaltung Arm rechts und Beine bds. mit Ausnahme M.deltoideus rechts auf 3/5, Besserung der Paresen Arm links um 1-1.5 Kraftgrade auf 4/5. Seither Befundkonstanz mit Kraftdefiziten nur an den Armen etwas fluktuierend Arm rechts 4-5/5, links 3+-4+/5. Atmung und Mobilität nicht mehr beeinträchtigt. Therapie mit Gammanorm® bis jetzt.

Ergebnisse

Die Behandlungsdauer der Patienten betrug bis jetzt zwischen 15 und 31 Monate pro Patient, insgesamt 107 Monate. In dieser Zeit kam es zu keinen systemischen oder lokalen Problemen durch die Applikationstechnik, 1 Pumpe musste wegen technischer Probleme ausgetauscht werden. Die s.c. Infusionsdauer betrug 60 bis 90 min 1 x pro Woche, Patientin 5 LI bevorzugt bei 40 ml pro Woche Volumen 2 Applikationen á 60 min.

Die Patienten bevorzugten typischerweise abendliche Fernsehzeiten für die Selbstinjektion, wodurch eine problemlose Integration der Therapie in den Alltagsablauf gelingt.

Bei 3 der 4 Patienten mit MS zeigte sich die Therapie mit s.c. Immunglobulinen wirksam mit anhaltender Schubfreiheit, auch post partum nach 2 Schwangerschaften. Bei einer Patientin (2 SS) konnte die Schubprophylaxe nach 2,5 Jahren, davon 21 Monate unter subkutaner Immunglobulintherapie, ohne klinische und subklinische Zeichen von Krankheitsaktivität beendet werden, gemäß der Empfehlung der Leitlinien der MSTKG. Bei einer Patientin (1 RS) blieb die Schubfrequenz der MS konstant, sodass nach positiver Erfüllung des Kinderwunsches und Abstillen eine Umstellung auf Interferone erfolgte.

Klinisch sowie für Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patientin eindrücklich war die Reversibilität des PPS unter s.c. Immunglobulintherapie.

Diskussion

Die technische Anwendung der subkutanen Selbstapplikation von Immunglobulinen gelang bei allen Patienten nach Schulung über zweimal 2 Stunden problemlos über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 31 Monaten ohne lokale oder systemische medizinische Komplikationen.

Die Technik ist ausgereift, einmal war ein Austausch der Pumpe aus technischen Gründen notwendig.

Die Akzeptanz dieser Technik bei den Patienten ist hoch, da die Anzahl der Kontakte zu medizinischen Strukturen deutlich reduziert wird und der Zeiteinsatz für die Behandlung selbst gestaltet werden kann. Dies ist umso wichtiger, da bei 2 Patientinnen im Behandlungszeitraum wie geplant Schwangerschaft und Geburt erfolgten. Medizinische Ressourcen werden bei subkutaner Selbstbehandlung deutlich weniger beansprucht als bei intravenöser Immunglobulinbehandlung alle 4-6 Wochen.

Die Verläufe unterstreichen die im Rahmen von Studien gezeigte Wirksamkeit von Immunglobulinen bei MS und beim PPS. Sogar in den 6 Monaten post partum mit erhöhtem Risiko für schubförmige Manifestationen war keine Krankheitsaktivität der MS erkennbar.

Offen ist die Frage der Behandlungsdauer der Patientin mit PPS. Bei klinisch fluktuierender Ausprägung der Paresen ist von anhaltender Krankheitsaktivität auszugehen, sodass die erfolgreiche Therapie zunächst fortgesetzt wird.

Literatur

1. <http://www.dgn.org/fileadmin/leitl/vigkonsensgruppe.pdf>
2. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjöberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenöses Immunglobulin für post-polio-Syndrom: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):493-500
3. Farbu E, Rekan T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio syndrome patients treated with intravenöses Immunglobulin: a double-blind randomised controlled pilot study. *Eur J Neurol.* 2007 Jan;14(1):60-5
4. Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmaco-economic evaluation of Immunglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 50:24-29