

Antikörperersatztherapie

1. Antikörperersatztherapie– was ist das?
2. Warum braucht mein Kind eine Antikörperersatztherapie?
3. Wie gut schützen Antikörper vor Infektionen?
4. Wie werden Antikörperpräparate hergestellt?
5. Subcutane oder intravenöse Antikörpertherapie?
6. Was sind die Nebenwirkungen?
7. Können mit Antikörperinfusionen Infektionen übertragen werden?
8. Hat mein Kind durch die Antikörpertherapie Einschränkungen?
9. Kann mein Kind trotz Antikörpertherapie geimpft werden?
10. Braucht mein Kind lebenslang eine Antikörpertherapie?



1 Antikörperersatztherapie - Was ist das?

Was sind Antikörper und warum müssen sie ersetzt werden, wenn sie fehlen? Für diese Frage ist es wichtig, die Funktion von Antikörpern und ihre Bedeutung für den gesunden Organismus zu verstehen. Jeden Tag kommt der Mensch über die Nahrung, die Atemwege und die Haut mit einer Vielzahl von möglichen Krankheitserregern wie Bakterien, Viren und Pilzen in Kontakt. Damit diese Erreger keinen Schaden anrichten können, stehen dem Körper verschiedene Schutzmechanismen zur Verfügung. Einer dieser Schutzmechanismen sind die Antikörper.

Hat ein Krankheitserreger die natürlichen Schutzbarrieren der Haut oder Schleimhaut überwunden, wird eine Immunantwort ausgelöst. Diese Antwort des Abwehrsystems soll eine Vermehrung des Krankheitserregers im Körper und eine darauf folgende Erkrankung verhindern. Jeder eindringende Erreger wird von weissen Blutkörperchen, den Trägern des Abwehrsystems, zunächst genau „betrachtet“. Wird er anhand seiner Oberflächenmerkmale als gefährlich erkannt, beginnen die Abwehrzellen, die Eindringlinge anzugreifen.

Antikörper sind eines der Erkennungs-

werkzeuge des Immunsystems. Es sind Y-förmige Eiweisskörper, die als Fühlarme auf der Oberfläche von bestimmten weissen Blutkörperchen (den sog. B-Zellen) sitzen. Wenn diese Fühlarme einen Erreger erkennen, werden die B-Zellen aktiviert und können ihre speziell auf den Erreger passenden Antikörper in grosser Zahl ins Blut ausschütten. Diese freien Antikörper können an Erreger binden und sie damit „markieren“. Die Markierung macht die Erreger für Fresszellen (Makrophagen und Granulozyten) erkennbar und diese können dann die Erreger aufnehmen und zerstören. Wenn im Rahmen einer Infektion einmal Erreger-spezifische Antikörper gebildet werden, bleiben diese im Blut sehr lange (oft lebenslang) erhöht. Sie sind wesentliche Träger des immunologischen Gedächtnisses. Dies macht man sich z.B. bei Impfungen zunutze.

Aufgrund bestimmter Struktureigenschaften werden die Antikörper (Immunglobuline) in verschiedene Klassen eingeteilt: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Bei den wichtigen IgG Antikörpern werden zusätzlich 4 Subklassen unterschieden. Die verschiedenen Immunglobulinklassen übernehmen etwas unterschiedliche Aufgaben im Rahmen einer Immunantwort.

IgG

IgG kommt im Blut in der grössten Menge vor. Es wird einige Tage nach Beginn einer Infektion gebildet und ist der wirkungsvollste Antikörper in der Abwehr von Infektionen. Der wesentliche Teil des immunologischen Gedächtnisses wird von IgG Antikörpern getragen. IgG wird von der Mutter auf das Neugeborene übertragen und verleiht diesem innerhalb der ersten 6 Lebensmonate einen Schutz, den sogenannten „Nestschutz“, gegen Infektionen.

IgM

IgM kann bereits innerhalb von 24 Stunden nach einer Infektion gebildet werden, die Konzentration nimmt aber dann nach wenigen Tagen bereits wieder ab. Die IgM Antikörper sind weit weniger wirksam gegen Infektionen.

IgA

IgA wird vor allem von den B- Zellen in den Schleimhäuten des Atemweg- und Magen-Darm-Traktes gebildet. Es unterstützt die Abwehr von Infektionen in diesen Bereichen.

Auch wenn der Körper noch über viele andere Abwehrmechanismen verfügt, sind Antikörper ein unverzichtbarer Teil des Abwehrsystems. Wenn die Bildung oder die Funktion von Antikörpern aufgrund einer angeborenen oder erwor-

benen Erkrankung gestört ist, entsteht eine Infektanfälligkeit, die in schweren Fällen lebensbedrohlich sein kann. Die Immunglobulinerersatztherapie kann diese Infektanfälligkeit weitgehend verhindern.

2 Warum braucht mein Kind eine Antikörperersatztherapie?

Eine Antikörperersatztherapie wird in der Regel notwendig, wenn die Antikörperspiegel im Blut zu niedrig sind oder die gebildeten Antikörper keine ausreichende Qualität haben, um Infektionen zu verhindern. Da nur B-Zellen in der Lage sind, Antikörper herzustellen, führen Krankheiten, bei denen die B-Zell Entwicklung gestört ist, auch zu einem Antikörpermangel (Beispiel: X-chromosomal gebundene Agammaglobulinämie oder Morbus Bruton). Bei manchen Erkrankungen sind die B-Zellen zwar vorhanden, sie können aber nicht richtig arbeiten. Dies kann entweder an einer Störung der B-Zelle selbst liegen (z.B. Störung der Aktivierung) oder aber an einer Störung von anderen Zellen, die

die B-Zellen bei der Antikörperbildung unterstützen, z.B. den „Helfer“ T-Zellen (Beispiel: T-Zell Defekte, z.B: schwerer kombinierter Immundefekt – SCID oder Wiskott-Aldrich Syndrom). Oft ist auch die Interaktion zwischen B- und T-Zellen gestört (Beispiel: Common Variable Immunodeficiency – CVID). Bei manchen Erkrankungen liegen zwar Antikörper in hoher Menge vor, aber es sind nicht die wichtigen IgG Antikörper (Beispiel: Hyper IgM-Syndrom).

Bei einigen Patienten sind nur bestimmte Klassen oder Subklassen von Antikörpern vermindert (z.B. IgA Mangel oder IgG Subklassenmangel). Manche Patienten sind trotz normalen B-Zellen und norma-

lem Blutspiegel aller Immunglobulinklassen nicht in der Lage, Erreger-spezifische Antikörper zu bilden. In einigen Fällen sind Bildung und Funktion der Antikörper unbeeinträchtigt, es kommt aber über Darm oder Urin zu einem Verlust.

Die gemeinsame Folge der unterschiedlichen Antikörpermangelkrankungen ist eine erhöhte Infektanfälligkeit. Typisch sind bakterielle Infektionen des Atemwegstrakts einschliesslich Mittelohrentzündungen und Stirn- und Kiefernhöhlenentzündungen. Auch Magen-Darm Infektionen kommen gehäuft vor. Neben einer Antibiotika-Prophylaxe ist die Antikörperersatztherapie bis heute die einzige erfolgreiche Therapiemöglichkeit von Antikörpermangelkrankungen. Mit Hilfe dieser Therapie kann die Anzahl, die Dauer und die Schwere der Infektionen deutlich herabgesetzt werden und

bei einer frühzeitigen und konsequenten Behandlung chronischen Organschäden v.a. im Bereich der Lunge vorgebeugt werden. Wiederkehrende Infektionen der Atemwege können zum Umbau der Lungenstruktur führen, was weitere Infektionen und chronische Verläufe begünstigt.

Insgesamt verbessert der Ersatz der fehlenden Antikörper nicht nur die Lebenserwartung, sondern führt durch eine Verringerung von Infektionen zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität mit wichtigen Folgen für die normale psychosoziale Entwicklung des Kindes. Antikörperersatztherapie kann Fehltag in Kindergarten und Schule reduzieren und Krankenhausaufenthalte vermeiden. Sie kann dazu beitragen, die Lebensfreude des Kindes bei der Entdeckung seiner Umwelt zu erhalten.

3 Wie gut schützen Antikörper vor Infektionen?

Um einem Patienten mit Antikörpermangelkrankung einen möglichst breiten Schutz gegen Krankheitserreger zu geben, werden Antikörperpräparate verabreicht, mit denen eine möglichst große Vielfalt an verschiedenen Antikörpern übertragen wird. Darüber hinaus werden die Antikörperinfusionen unter Überwachung der Blutspiegel so durchgeführt, dass immer ausreichend Antikörper vorhanden sind. Doch selbst unter diesen optimalen Bedingungen kann eine Antikörperersatztherapie nicht vor allen

Krankheitserregern vollständigen Schutz bieten. Ein Grund dafür ist, dass die Antikörperpräparate nur IgG erhalten, nicht jedoch IgM und IgA. Damit kann vor allem die spezielle Funktion von IgA an den Schleimhäuten nicht ersetzt werden. Ein zweiter Grund ist, dass durch eine Antikörperinfusion zwar hohe Spiegel im Blut erreicht werden, nicht unbedingt aber im infizierten Gewebe, wo beim Gesunden die B-Zellen vor Ort hohe Spiegel erzeugen können. Schliesslich sind Antikörper nicht die einzige „Waffe“ des Immunsys-

tems. Vor allem für die Bekämpfung von Virus- und Pilzinfektionen sind auch andere Zellen des Immunsystems notwendig und Antikörper allein können nicht schützen. Bei einigen Patienten ist da-

her neben der Antikörpertherapie auch eine prophylaktische Antibiotikagabe notwendig, um die Infektanfälligkeit zu kontrollieren.

4 Wie werden Antikörperpräparate hergestellt?

Die zur Behandlung von Antikörpermangelerkrankungen eingesetzten Immunglobulinpräparate werden aus dem Plasma gesunder Spender hergestellt. Sie werden aus einem Plasma-Pool von mehr als 10.000 Plasmaspenden gewonnen, um eine größtmögliche Vielfalt von Antikörpern gegen verschiedene Krankheitserreger zu erhalten. Die Antikörper werden in verschiedenen Produktionsschritten aus gespendetem Vollblut angereichert. Das Endprodukt enthält natürliche Antikörpermoleküle der IgG- Klasse mit unterschiedlichen Restmengen an IgA

und Spuren von IgM. Immunglobulinpräparate werden meist als gebrauchsfertige Lösung, aber auch als gefriergetrocknete Produkte (Lyophilisate) angeboten. Antikörperprodukte werden von verschiedenen Firmen hergestellt. Sie unterscheiden sich etwas in ihrer Zusammensetzung. So variiert zum Beispiel die Restmenge an IgA. Wird ein bestimmtes Produkt von einem Patienten nicht so gut vertragen, kann versucht werden, durch Wechsel des Produkts die unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren.

5 Subcutane oder intravenöse Antikörpertherapie?

Grundsätzlich können Antikörper über die Vene als **in**travenöse **I**mmunglobuline (IVIg) oder über die Haut als **sub**cutane **I**mmunglobuline (SCIg) verabreicht werden. Für die intravenöse Immunglobulinsubstitution muss eine Infusionskanüle gelegt werden. Die Infusion muss alle 3-4 Wochen wiederholt werden, da

die Halbwertszeit des IgG zwischen 15 und 20 Tagen liegt. Dies bedeutet, dass die Hälfte der transfundierten Antikörper in dieser Zeit abgebaut wird. Die Notwendigkeit eines venösen Zugangs erfordert eine ärztliche Vorstellung bei jeder Gabe. Intravenös können relativ hohe Dosen gegeben werden, die für

den Körper sofort verfügbar sind und in der Regel 3-4 Wochen Schutz verleihen können. Die direkte intravenöse Gabe von Blutprodukten ist aber immer mit einem kleinen Risiko allergischer Reaktionen verbunden, die selten auch einmal schwer ausfallen können.

Eine mögliche Alternative ist die Verabreichung der Immunglobuline unter die Haut (subcutan). Hierbei wird eine feine Nadel in das Unterhautgewebe des Bauchs gelegt und dann werden über eine Pumpe die Antikörper in das Gewebe gepresst. Obwohl hier höherkonzentrierte Immunglobulinpräparate zum Einsatz kommen, ist die maximale Menge, die bei einer Gabe verabreicht werden kann, begrenzt. SCIG muss daher ein- bis zweimal pro Woche verabreicht werden. Dies führt allerdings auch zu gleichmäßigeren Blutspiegeln, was möglicherweise einen Vorteil gegenüber IVIG bedeutet. Die Gabe von SCIG kann nach Einweisung durch eine geschulte Fachkraft einfach von den betroffenen Familien erlernt und als Heimtherapie durchgeführt werden. Dies ermöglicht

mehr Mobilität und dadurch eine höheres Maß an Lebensqualität. Fehltage in der Schule oder bei der Arbeit können reduziert werden und die Zeiten der Infusionen können frei gewählt und dem Lebensrhythmus angepasst werden. Während der Infusionen können die Patienten dank der sehr kleinen, tragbaren oder an dem Gürtel fixierbaren Pumpe ungestört ihrer Tätigkeit nachgehen. Auch auf Reisen können die Immunglobuline über die Pumpe unkompliziert unter die Haut gespritzt werden.

Die Wirkung der Immunglobulinpräparate ist bei beiden Anwendungsformen vergleichbar, SCIG ist bezüglich der Verträglichkeit etwas besser. Bei Patienten mit Nebenwirkungen der IVIG Therapie ist daher der Versuch einer Umstellung auf eine subcutane Heimtherapie sinnvoll. Die Entscheidung für die eine oder andere Therapieform ist individuell zu treffen und wird von vielen Faktoren beeinflusst. Bei der Heimtherapie müssen die Zuverlässigkeit der Immunglobulingaben sowie regelmäßige ärztliche Verlaufskontrollen gesichert sein.

6 Was sind die Nebenwirkungen?

Die Immunglobulin- Ersatztherapie ist prinzipiell eine sehr sichere und effektive Form der Behandlung von Antikörpermangelsyndromen. Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten Infusion auf und betreffen 1-10% der Patienten. In der Regel handelt es sich um leichte Nebenwirkungen wie Kopf-

schmerzen, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Kreuzschmerzen, Schwindel, Erbrechen oder Übelkeit. Sie treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten auf und sind nach Beendigung der Infusion vollständig rückläufig. Sie sind häufig abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit und können durch langsamere Infusion gemildert

oder aufgehoben werden. Die Infusion muss in der Regel nicht beendet werden.

Vor allem bei IVIG Präparaten kann es in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen kommen bis hin zu Atemnot, Blutdruckabfall, Hautreaktionen und Schüttelfrost. In diesem Fall muss die Infusion sofort abgebrochen und medikamentös behandelt werden (Antihistaminika, Cortison). Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkung muss die IVIG Gabe immer unter Überwachung erfolgen. Nach Beendigung der Infusion kann es nach einigen Stunden zum Auftreten von Magen- und Kopfschmerzen kommen. Diese in den meisten Fällen milden Folgeerscheinungen zeigen in der Regel ein gutes Ansprechen auf Aspirin oder Paracetamol. Sehr seltene und zeitlich verzögert auftretende Nebenwirkungen können eine nicht-Erreger-bedingte Hirnhautentzündung (verbunden mit Kopfschmerzen

und Erbrechen), Niereninsuffizienz, eine hämolytische Anämie (Blutarmut) oder eine Verschlechterung der Lungenfunktion sein.

Bei der SCIG Therapie stehen lokale Nebenwirkungen an der Infusionsstelle im Vordergrund wie Rötung, Schwellung und Hautreizung. Ein regelmäßiger Wechsel der Einstichstelle wird empfohlen. In der Regel lassen die lokalen Reaktionen nach einigen Wochen der Therapie nach. Schwere allergische Reaktionen sind bei subkutaner Gabe von Immunglobulinen nicht beobachtet worden. Daher kann diese Behandlung auch ohne ärztliche Aufsicht in Heimtherapie durchgeführt werden. Um den Schmerz beim Legen der subcutanen Nadel oder auch des venösen Zugangs zu lindern, besteht die Möglichkeit, die Einstichstelle zuvor mit einem die Haut betäubenden Pflaster oder Creme zu behandeln.

7 Können mit Antikörperinfusionen Infektionen übertragen werden?

Die zur Behandlung von Antikörpermangelkrankungen eingesetzten Antikörperpräparate sind Blutprodukte, mit denen grundsätzlich infektiöse Erreger übertragen werden können. Ihre Herstellung unterliegt daher strengen und regelmäßig aktualisierten Richtlinien. Prinzipiell werden nur Plasmaspenden aus den USA und europäischen Ländern zur Herstellung von Antikörperpräparaten verwendet. Die Spender werden

sorgfältig ausgewählt und auf verschiedene übertragbare Viruserkrankungen getestet. Die Blutproben werden dann sorgfältig mit hochsensiblen Untersuchungsmethoden auf ihre Virussicherheit untersucht. Hierbei werden die Plasmen auf HIV, Hepatitis A, B und C, aber auch auf Parvo- Virus-B19- DNA (Ringelröteln), sowie auf die Leberenzyme getestet. Nur bei negativen Testergebnissen wird der Plasmapool weiterverarbeitet.

Als weitere Sicherheitsmaßnahmen erfolgen dann noch verschiedene Schritte einer Virusinaktivierung mit Hilfe unterschiedlicher Methoden (Erhitzung, pH Veränderung, Detergentienbehandlung, Filtration). Auch das Endprodukt wird dann vor der Freigabe nochmals einer Testung durch die herstellende Firma sowie einer Kontrolle durch das Paul-Ehrlich-Institut unterzogen. Jedes Immunglobulinprodukt ist mit einer CHARGEN

Nummer versehen, welche vom Hersteller, den abgebenden Apotheken und auch von dem Verbraucher dokumentiert wird. Kommt es zu einem Zwischenfall, kann so genau nachvollzogen werden, aus welchem Plasmapool das Präparat gewonnen wurde. Mit diesen Massnahmen kann bei Verwendung der handelsüblichen IVIG und SCIG Präparate die Übertragung bisher bekannter Erreger nahezu ausgeschlossen werden.

8 Hat mein Kind durch die Antikörpertherapie Einschränkungen?

Durch eine Antikörperersatztherapie entstehen für den betroffenen Patienten keine Einschränkungen im alltäglichen Leben. Für die meisten Patienten mit Antikörpermangelsyndrom ergibt sich durch die Behandlung im Gegenteil eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Zur Verabreichung intravenöser Immunglobulinpräparate ist einmal im Monat ein am-

bulanter oder tagesstationärer Aufenthalt erforderlich, da diese unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden müssen. Dies kann zu Fehlzeiten in der Schule führen. Bei einer subcutanen Heimtherapie können die ärztlichen Vorstellungen seltener sein, sie sind jedoch zur Überwachung der Grunderkrankung in regelmäßigen Abständen ebenfalls notwendig.

9 Kann mein Kind trotz Antikörpertherapie geimpft werden?

Die Wirkung von Impfungen besteht darin, die Bildung von Antikörpern anzuregen. Wenn diese Antikörperbildung (wie bei Antikörpermangel-Erkrankungen) gestört ist, können Impfungen nicht richtig funktionieren. Impfungen werden daher bei der Diagnostik oft als Test eingesetzt, ob und wie gut ein Patient Antikörper

bilden kann. Unerwünschte Wirkungen durch Totimpfstoffe (z.B. Tetanus, Polio, Hämophilus) sind nicht zu befürchten, allerdings kann es bei einer gestörten Antikörperbildung der erwünschte Erfolg einer Impfung ausbleiben. In der Regel sind unter einer Antikörpertherapie keine Impfungen notwendig, da die Präparate

von einem Pool durchgeimpfter Personen gewonnen werden und somit die Antikörper, die sonst durch eine Impfung produziert werden, mit den Immunglobulinen übertragen werden. Ob Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Masern, Mumps,

Röteln, Windpocken) sinnvoll sind, muss im Einzelfall mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Lebendimpfstoffe können je nach Ursache des Antikörpermangels auch gefährlich sein.

10 Braucht mein Kind lebenslang eine Antikörpertherapie?

Bei einem angeborenen Antikörpermangel muss die Behandlung lebenslang intravenös oder subkutan erfolgen. Bis

heute gibt es noch keine alternative Behandlungsmöglichkeit.

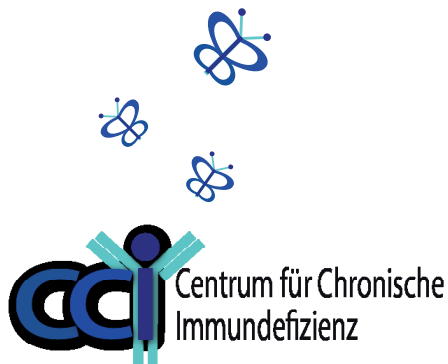
Autoren:

Henrike Ritterbusch
Prof. Dr. Stephan Ehl
Centrum für Chronische Immundefizienz
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg
Tel. +49 (0)761 270-7755, -4524
henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de
stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Das CCI ist ein vom BMBF gefördertes interdisziplinäres Forschungs- und Behandlungszentrum am Universitätsklinikum Freiburg (www.cci-uniklinik-freiburg.de). Am CCI werden altersübergreifend Patienten mit Immundefizienz diagnostiziert und behandelt.

Das CCI arbeitet eng zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), die ein bundesweites Netzwerk zur Versorgung von Patienten mit Immundefizienz darstellt (www.kinderimmunologie.de). Weitere Informationen zu angeborenen Immundefekten finden Sie über die Deutsche Selbsthilfegruppe für angeborene Immundefekte (www.dsai.de).



ARBEITSGEMEINSCHAFT
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE

