

Mangel an Immunglobulinpräparaten 2008

Urs Nydegger^a, Georg Riedler^b,
Jean Villard^c,
Fabienne Gay-Crosier^d

- a Facharzt für Innere Medizin FMH
b Facharzt für Hämatologie FMH,
Medical Consulting, Ebikon
c Immunology and Transplant Unit,
Service of Immunology and
Allergy, Geneva University Hospital
and Medical School
d Fachärztin für Innere Medizin
FMH, Fachärztin für Allergologie
und Klinische Immunologie FMH,
Vorstandsmitglied der SGAI, Genf

Einführung

In Fachkreisen und in den Medien («Kassensturz», «Rundschau», «36.9» sowie Blog auf www.sf.tv) wurden in jüngerer Zeit Diskussionen über die beschränkte Verfügbarkeit und den Preis intravenös transfundierbarer Immunglobuline G (IVIg) geführt [1]. Dies bringt behandelnde Ärzte von IVIg-bedürftigen Patientinnen und Patienten in die Situation, über die Gründe des IVIg-Mangels Erklärungen abzugeben. Dieser Text versucht, Ursachen des IVIg-Mangels aufzulisten und zu kommentieren (Tab. 1).

Immunglobuline des G-Isotyps (IgG) sind das häufigst verschriebene substitutive und interventionelle therapeutische Plasmaderivat; es wird aus Plasmagemischen von tausenden gesunder Menschen präpariert. Ursprünglich als reines Substitutivum beim hypogammaglobulinämischen Patienten entwickelt, sind IgG zu einer therapeutischen Option für inflammatorische und autoimmune Erkrankungen mit weitem Wirkungsspektrum geworden. Intramuskulär injizierte Immunglobulinpräparate (IMIg) werden zur passiven Immunisierung, beim immunkompetenten Menschen z. B. gegen Hepatitis A vor einem Aufenthalt in ein Risikoland, rezeptiert. Mit der i. v. Applikationsart (IVIg), die vor bald 30 Jahren in der Schweiz ihren Anfang nahm, erscheinen zusehends neue Erkrankungen, die mit Studien und/oder Fallberichten auf IVIg ansprechen (Tab. 2a), so dass wir von gesicherten, wahrschein-

lichen und möglichen Indikationen sprechen. Diese sind in den Fachspezialitäten der Neurologie, Hämatologie, Immunologie, Nephrologie, Rheumatologie und Dermatologie am stärksten vertreten und machen dann von der hohen Dosierbarkeit, z. B. 2 g/kg Körpergewicht (KGW)/Monat Gebrauch, wobei die Ersatztherapie des Immundefizienten mit 200–400 mg/kg KGW alle 3–4 Wochen appliziert auskommt [2].

Der Mangel und seine Gründe

IVIg als heute hauptsächliches Plasmaprodukt auf dem Weltmarkt sieht seine Verwendung in der Zeit von 1992 bis 2006 verdreifacht, von ~19,4 Tonnen/Jahr auf ~60 Tonnen/Jahr, was einem Plasmabedarf von ~12×10⁶ Litern entspricht; gegenwärtig wächst der Jahresverbrauch in Europa um 5% und in den USA und in Frankreich um 11%; Zahlen aus der Schweiz sind ähnlich, aber weniger genau abschätzbar. Die Plasmafraktionierinstitute stellen heute eine grössere Menge an Immunglobulinpräparaten bereit als je zuvor. Aktuell besteht ein alarmierender Mangel an IVIg-Präparaten. Das Angebot hat die Nachfrage im Jahre 1997 um ~20% und im Jahr 1998 um ~30% verpasst [3]. In den USA sind erste Fälle bekannt, in denen Klagen von Patientenangehörigen über Unterversorgung mit konsekutivem Exitus zur Diskussion stehen. In Kanada nahm der Verbrauch *per capita* von IVIg zwischen 1998 und 2006 um ~115% zu [4]. Währenddem

Tabelle 1

Gegenüberstellung: Produktion und Verbrauch von Immunglobulinpräparaten.*

| Gründe für einen Mangel von Seiten der Produktion | Wie der Mangel entsteht bei Steigerung des Verbrauchs |
|---|---|
| Stagnation der Blutspenden | Zunahme der Zahl der Indikationen (s. Tab. 2) |
| Beschränkte Ausbeute beim Reinigungsprozess von IgG aus Plasma | Vereinfachte pflegerische Applikation → Verabreichung in Ambulatorien, Arztpraxen und beim Patienten zu Hause |
| Virus- und Prioneninaktivierungsverfahren belasten Ausbeute | Zunehmender Bekanntheitsgrad, auch in Patientenkreisen, dank Internet. Patienten testen sich selbst (z. B. www.self-testing.ch) |
| Anstieg der Submissionskosten und Verpackungsdeklaration | Nebenwirkungsfreiheit praktisch erreicht |
| Komplexes Infektmarkerscreening der Blutspende führt manchmal zum Ausschluss tatsächlich nichtinfektiösen Materials | Zunahme der Wohnbevölkerung |
| | Für die Fraktionierung kann alles Plasma verwendet werden, nicht aber für die Herstellung von FGP |

* Nur ein Teil der vorliegenden Argumente fand bisher Eingang in Medienberichte oder auch fachliche Analysen [1, 3].

Interessenverbindungen:
U. N. und G. R. haben externen
Consultant-Status mit Octapharma.

Korrespondenz:
Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger
Transfusion Therapy Consultancy
TTC
Postfach 784
CH-3000 Bern 9

info@immune-complex.ch

die Zunahme von 2003 bis 2004 sowie von 2004 bis 2005 je 9,5% betrug, hat es eine Arbeitsgruppe der vier atlantischen Provinzen zustande gebracht, auf ihrem Einflussgebiet den Verbrauch für dieselbe Zeitspanne um 7% zu senken. Die Provinzregierungen konnten die Anwendung von zwei Dritteln des Bedarfs wie folgt aufschlüsseln: Immunthrombozytopenie (ITP) 17,3%, primäre Immundefizienzen 14,9%, chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) 11,8%, multifokale motorische Polyneuropathie 8%, Myasthenia Gravis 5,3%, sekundäre Immundefizienz 4,9%, Guillain-Barré-Syndrom 4,3%, Stammzelltransplantation 3,9%, Multiple Sklerose 3,3%, Dermatomyositis 2%, rheumatoide Arthritis 1,9%, chronisch lymphatische Leukämie 1,3%, Kawasaki-Krankheit 0,9% und andere 20,1%. Will man den Verbrauch in absoluten Zahlen abschätzen, so müssen Häufigkeit der notwendigen Dosen und das Körpergewicht der Patienten miteinbezogen werden; als Beispiel sei die Kawasaki-Erkrankung genannt, bei der alle Kinder IVIg erhalten, aber eben: nur kurzfristig und als Kinder benötigen sie weit weniger als Erwachsene. Dazu kommt, dass im 3-Jahres-Überblick 36% des Produkts für sogenannte «labeled indications» gebraucht wurden und 58% für «unlabeled indications», aber potentiell indizierte Verschreibungen; die angelsächsische Usanz, mit «labeled indication» die gesicherten und mit «unlabeled oder offlabeled» die möglichen Indikationen zu bezeichnen, hat sich auch bei uns eingebürgert [5].

Die eindeutig festgelegten Indikationen (labeled indications) werden in der Tabelle 2a von einigen übrigen Indikationen gesondert aufgelistet. Wenn eine Behörde ein IVIg-Präparat zum Markt zulässt, so fassen die Entscheidungsgrundlagen auf klinischen Studien des Typus III, die mit einer grossen Anzahl Patienten, unterteilt in Verum- und Placebogruppen, durchzuführen sind. Ein

Placebo für IVIg ist nur theoretisch möglich, da es sich dabei ebenfalls um IVIg handeln müsste, die das therapeutisch aktive Prinzip nicht beinhalten. Wenn man dieses genau kennen würde, so böte sich die säulenchromatographische Entfernung mittels Immunadsorption an. Registrierbehörden wie die EMEA, das AFSSAPS (Tab. 2b), das Paul-Ehrlich-Institut sowie, last but not least, unsere Swissmedic, anerkennen Kasuistikberichte mit geringen Patientenzahlen nicht als Registriergrundlage an. Gewisse wichtige klinische Fallberichte, die zur Anwendung von IVIg bei einer Vielzahl heute anerkannter (aber nicht zwingend von Behörden registrierten) Indikationen führten, insbesondere jene von Imbach [6] und jene von Sultan [7], waren schwierig zur behördlichen Zulassung zu bringen. Soll man bei der IVIg-Allokation nur die klar anerkannten und vom Versicherer übernommenen Indikationen bevorzugen, wie es jene bei der humoralen Immundefizienz sind?

Der Grossteil von IVIg für den Weltmarkt wird in den USA und in Europa hergestellt. Der Mangel an Präparaten mit Herkunft aus einem Schwellenland und deren Rückstand sind nicht zuletzt dem Umstand anzulasten, wonach sich die Produktion/Fraktionierung laufend verteuert hat (Infektionssicherheit, Prionenabreicherung). Der Preis eines Liters Humanplasmas zur Fraktionierung von IVIg bewegt sich um die 100 Franken.

In der Schweiz wurden im letzten Jahr ~70 000 Liter Plasma gespendet. Daraus könnten >320 Kilogramm IVIg produziert werden. Diese Zahlen lassen den Schluss zu, dass die Ausbeute (zu) gering ist, beträgt doch der durchschnittliche IgG-Gehalt eines Liters Plasmas ~10 Gramm, woraus zu folgern wäre, dass die 70 000 Liter 700 Kilogramm ergeben müssten. Es ist wichtig, dass das wertvolle Plasma zur Herstellung von IVIg-Präparaten eine hohe Ausbeute an IgG ergebe. Die gegenwärtig häufigst angewandte und

Tabelle 2a

Indikationen der Immunglobuline gemäss Rückforderungskatalog Krankenkassen.

| Zugelassen, krankenkassenpflichtig | Mit limitatio belegt, also Off-label-Verwendung | Vielversprechendes Versuchsstadium, unlicenzierte Verwendung |
|--|---|--|
| Primäre Immunodefizienz | Guillain-Barré-Syndrom | Thrombotisch thrombozytopenische Purpura |
| Idiopathisch thrombozytopenische Purpura | Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie | Bird-shot-Retinopathie |
| Kawasaki-Krankheit | Organtransplantation | Multiple Sklerose |
| | Toxisch epidermiolytisch-nekrotisierende Dermatopathie TEN (toxisch epidermale Nekrolyse); Pemphigus vulgaris; immune Urtikaria; Atopische Dermatitis; Pyoderma gangraenosum | autoimmune Uveitis; SLE; Vaskulitis |
| | Sekundäre Immunodefizienz, z. B. bei malignen Hämatopathien, geschürt durch iatrogene Immunsuppression | Alzheimer'sche Krankheit |

Tabelle 2b

Indikationen der Immunglobuline gemäss Priorisierungsempfehlung der Staatlichen Französischen Agentur Sanitärer Sicherheit von Gesundheitsprodukten (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS).

| Priorität | Indikation |
|---|--|
| Erste, keine Alternative vorhanden | Primäre Immunodefizienz PID, miteingeschlossen die Nachsorge von Stammzelltransplantation bei diesen Patienten |
| Erste, keine Alternative vorhanden | Kawasaki-Krankheit |
| Zweite: vitale Indikationen bzw. beim Versagen von alternativen Therapien | Sekundäre Immunodefizienz mit fehlerhafter Antikörperbildung, besonders Lymphatische Leukämie oder Myelom |
| Zweite – man bedenke aber, dass Kinder mit weniger IVIg auskommen | Kindliche HIV-Infekte; Neuropathien mit motorischer Einschränkung; kindliche idiopathische Thrombozytopenie; Guillain-Barré-Erkrankung des Erwachsenen |
| Dritte Priorität, die auf eine Beendigung des IVIg-Mangels warten muss | Retinochoroidopathie Birdshot |

jetzt >60jährige Alkoholfraktionierung in der Kälte ergibt zu niedrige Ausbeuten, weil 40–50% der IgG während des Präparationsprozess verloren gehen. Dies, weil ursprünglich die Plasmafraktionierung zur Albumin- und Gerinnungsfaktorherstellung optimiert war und die Immunglobuline, damals oft auch Gammaglobuline genannt, lediglich ein überschüssiges Produkt waren, das höchstens für eine beschränkte Patientenzahl Verwendung fand. Zusätzliche Reinigungsschritte und Anwendungen zur Beseitigung auch der letzten theoretisch vorhandenen Infektionserreger steigern den IgG-Verlust.

Das gleichzeitige Zusammentreffen verschiedener Ursachen verschärft den Mangel weiterhin (Tab. 1). Behördliche Registrierungen basieren auf schulmässig durchgeführten klinischen Studien (keine Fallberichte!) mit gesicherten Indikationen – wahrscheinliche oder sinnvolle Indikationen umfassen über 100 verschiedene Diagnosen [8]. Die behördlich nicht benannten Indikationen, «off label» [5], machen heute gut 50 bis 70% des Verbrauches von IVIg aus. In der Schweiz ergibt sich durch diesen off-label-Gebrauch eine gewisse Rechtsunsicherheit mit ethischer Dimension, die bis zur Klärung bei Verschreibung und Abgabe an die Sorgfaltspflicht beteiligter Instanzen appelliert. Dazu mögen von staatlicher Seite unterstützte und «abgesegnete» Empfehlungen wertvolle Hilfe sein (Tab. 2b).

Der Risikoausschluss einer Übertragung von Infektionserregern vom Plasmaspender zum Patienten unterliegt aufwendigen Sicherheitsvorschriften. Die Möglichkeiten grosser Schwellenländer, IVIg zu präparieren, sind beschränkt, dies obschon gerade in Zonen wie Asien, Afrika und Lateinamerika IVIg längst als effiziente Therapeutika bekannt sind. Aufwendige Kontrollversuche und Redaktionen von Registrierunterlagen erschweren eine mögliche Zusammenarbeit ver-

schiedener Herstellungsländer zusätzlich. Der Herstellungsprozess ist langwierig (6–8 Monate) und erfordert einen hohen Kapitaleinsatz. Auch amerikanische und europäische Plasmafraktionierungsinstitute, die Immunglobulinpräparate unter strengen gesetzlichen Anforderungen herstellen, gelangten Anfang der 1980er Jahre wegen der verkeimten Blutprodukte unter Beschuss und mussten Produkte zurückrufen. Demzufolge ist heute die Zahl der Herstellungsfirmen beschränkt und die USA übten einen starken Druck aus, damit aus ihrem Plasma hergestellte Produkte im eigenen Land blieben, was zu einer Einschränkung des Exportes amerikanischer Produkte führte. Dazu kommt die zunehmende öffentliche Angst vor neu auftretenden Infektionserregern und die nie enden wollende Diskussion um die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die die Plasmafraktionierindustrie belastet, dies, obschon die IVIg der letzten 10 Jahre durchs Band weg ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil haben.

Mögliche Massnahmen zur Mangelbekämpfung

Die Bekämpfung des weltweiten Mangels an Immunglobulinpräparaten muss eine Kombination von fachlich-medizinischen und gesundheitspolitischen Ansätzen sein.

1. Es wird wichtig werden, neue Präparationsverfahren zu entwickeln, um die Ausbeute von IgG zu maximieren, wobei deren biologische Aktivitäten erhalten bleiben müssen. Säulenchromatographische Verfahren unter Einbezug des virusinaktivierenden Schrittes gleich zu Beginn sind kürzlich als mögliche Ansätze bereits publiziert worden [9].
2. Die potentielle Ressource nativen IVIg in Entwicklungsländern sollte gefördert werden, indem man diese Länder die Verfahren lehrt und/oder deren Plasma an akkreditierte Plas-

- mafraktionierinstitute überweist, mit der Auflage der Rücksendung des Produktes ins Plasmasprungsland (self sufficiency).
3. Statt in relativ geringer Konzentration im IVIg vorkommende Antikörper von bekanntem Wirkungsgrad durch hohe Dosen IVIg zur Wirkung zu bringen, könnten bestimmte monoklonale Antikörper (mAk) gegen entzündungsfördernde Zytokine oder deren Rezeptoren zum klinischen Gebrauch eingesetzt werden. So sind mAk gegen Tumornekrosefaktor und Interleukin-6-Rezeptor sowie Zelloberflächenmoleküle wie CD20 oder $\alpha 4$ Integrine in Gebrauch bzw. in Entwicklung. Klinische Versuche sind auch dort angebracht, wo man die Kombination von mAk mit IVIg anschauen möchte, wie z. B. bei der Multiplen Sklerose.
 4. Die Kombination von Rituximab (antiCD20) mit IVIg ist bereits heute eine Option zur wirksamen Behandlung von Pemphigus vulgaris [10]. Zudem wäre ein besseres Verständnis gefragt, um die Dosierung von IVIg und deren zeitliche Abstufung beim selben Patienten zu optimieren, besonders bei chronisch entzündlichen Erkrankungen.
 5. Die ebenfalls wichtige Ig-Klasse IgM wird beim normalen Präparationsprozess von IVIg entsorgt. Die mittlere Serumkonzentration von IgM ist 1,5 Gramm/Liter, so gehen davon also ~18 Tonnen/Jahr verloren. Experimentelle Modelle haben gezeigt, dass IgM bei gewissen Autoimmunerkrankungen von Wert sein könnten.
 6. Es könnte auch angebracht sein, die Gentechnologie zur Produktion von IVIg einzusetzen, was jedoch noch einige Jahre der Erforschung erfordert [11].

Schlussfolgerung

Der Mangel an IVIg-Präparaten erfordert die Suche nach einem besseren Gleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage. Die gegenwärtig im Gang befindlichen technologischen Verbesserungen von Plasmabeschaffung und Herstellungsprozess werden Abhilfe schaffen, erstere mit ge-

sundheitspolitischem Unterton (Plasmaspende freiwillig, unentgeltlich oder dem Spender als Aufwand- oder Plasmaentschädigung bezahlt). Schliesslich ist eine Bereinigung der Indikationen aufgrund von kontrollierten klinischen Studien notwendig, um IVIg gezielter einzusetzen, wie dies heute bereits für zahlreiche Erkrankungen der Fall ist.

Literatur

- 1 Medienevents: www.sf.tv. Kassensturz, 17.4.2007; Rundschau 10.10.2007, www.tsr.ch (36.9).
- 2 Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:1-11.
- 3 Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Shortage of human intravenous immunoglobulin – reasons and possible solutions. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(3):120-1.
- 4 Anderson D, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21:S9-S56.
- 5 Swissmedic. Ausführungen präzisieren den Einsatz von Arzneimitteln im off label use. *Schweiz Ärztezeitung.* 2007;88(13):588.
- 6 Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981;1(8232):1228-31.
- 7 Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet.* 1984;2(8406):765-8.
- 8 Leong H, Stachnik J, Bonk ME, Matuszewski KA. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(19):1815-24.
- 9 Parkkinen J, et al. A modified caprylic acid method for manufacturing immunoglobulin G from human plasma with high yield and efficient virus clearance. *Vox Sang.* 2007;90(2):97-104.
- 10 Ahmed AR, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1772-9.
- 11 Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science.* 2008;320(5874):373-6.