

Sicherheit intravenöser Immunglobuline

Markus Jutzi

Clinical Reviewer, Swissmedic,
Schweizerisches
Heilmittelinstitut

Einleitung

In den letzten Jahren wurden zunehmend hämolytische Reaktionen in Assoziation mit der Verabreichung intravenöser Immunglobuline (IVIG) beobachtet [1–5]. Erkenntnisse aus der Marktüberwachung zeigen, dass individuelle Produkteigenschaften der aktuell erhältlichen IVIG zu unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Produkte führen [6].

Dies trifft insbesondere zu für Hämolyse und Nierenversagen. Um diese IVIG-assoziierten Risiken zu minimieren, soll die Auswahl des für den Patienten jeweils am besten geeigneten Produktes angestrebt und die Verabreichung an die klinische Situation des Patienten angepasst werden.

Hämolyse

Die Verabreichung einer kumulativen Dosis ≥ 2 g/kg eines IVIG-Präparates mit einem Anti-A-Isoagglutinin-Titer $\geq 1:32$ an Patienten der Blutgruppe A und AB kann zu Situationen führen, welche die Patienten einem erhöhten Risiko für schwere hämolytische Reaktionen aussetzt. Bei den Herstellern können für die verfügbaren Chargen ihrer Produkte die Isoagglutinin-Titer aus der Chargenfreigabetestung angefordert werden.

Bei Patienten mit Blutgruppe A oder AB, die kumuliert $\geq (1-2)$ g/kg IVIG erhalten, kann das Risiko einer durch IVIG verursachten Hämolyse reduziert werden durch die Auswahl eines Produktes oder einer Charge mit einem niedrigen Anti-A-Titer ($\leq 1:16$). Für Patienten der Blutgruppe B ist das Risiko kleiner und für Patienten der Blutgruppe 0 bringt diese Massnahme keinen Sicherheitsgewinn. Die IVIG-Verabreichung in mehrere Einzeldosen aufzuteilen ist nicht geeignet, um eine mögliche Hämolyse zu verhindern, weil die Halbwertszeit von Immunglobulinen in der Grössenordnung von 3–4 Wochen liegt.

Nierenversagen

Unabhängig vom möglichen Hämolyse-Risiko sollen IVIG-Präparate, die als Stabilisatoren Saccharose oder andere Kohlenhydrate enthalten, bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Nierenversagen mit Vorsicht angewendet werden. Für diese Patienten ist es

wichtig, die Nierenfunktion zu überwachen, eine ausreichende Hydrierung sicherzustellen, sowie ein IVIG-Produkt auszuwählen, das keine Saccharose und nach Möglichkeit keine Kohlenhydrate enthält. Bei vorliegenden Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz und Verabreichung eines Kohlehydrathaltigen IVIG sollte eine niedrige Infusionsrate und die Verabreichung in mehreren einzelnen Dosen, verteilt über einen längeren Zeitraum, in Betracht gezogen werden [7].

Zusätzliche Informationen einschliesslich Daten zum Zusammenhang der Meldehäufigkeit der IVIG-assoziierten Hämolyse mit dem Isoagglutinin-Titer verschiedener Produkte werden voraussichtlich im April 2015 in einer Sonderausgabe der Zeitschrift «Transfusion» publiziert werden.

Referenzen

- 1 CSL Behring C, Canada H. Public Communication-Health Canada Endorsed Important Safety Information on Privigen, Immune Globulin Intravenous (Human). DHPC 2012.
- 2 Funk M, Lohmann A, Keller-Stanislawski B. Erhöhte Melderate von schweren hämolytischen Reaktionen nach der intravenösen Gabe von Immunglobulinen.
- 3 Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, Olberg B, Tinmouth A, Giulivi A. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*. 2008;48:1598–601.
- 4 Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:10.
- 5 Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. *Eur J Neurol*; 2013.
- 6 Bellac CL, Polatti D, Hottiger T, Girard P, Sanger M, Gilgen M. Anti-A and anti-B haemagglutinin levels in intravenous immunoglobulins: Are they on the rise? A comparison of four different analysis methods and six products. *Biologicals*. 2014;42:57–64.
- 7 Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol*. 2013;38:275–84.

Korrespondenz:
Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
Dr. med. Markus Jutzi
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
Tel. 058 462 04 93
markus.jutzi[at]swissmedic.ch