

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Christian Gerloff

## **Intravenöse Immunglobulintherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von 2009-2016 und der Therapieerfolg bei CIDP-Patienten**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julius Rose

aus Preetz

Hamburg 2020

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.05.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Manuel Friese**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tim Magnus**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Geschichte intravenöser Immunglobulintherapie (IVIg) .....	5
1.2 Herstellung, Zusammensetzung und Wirkungsweise .....	6
1.3 Aktuelle Verwendung intravenöser Immunglobuline.....	8
1.4 IVIg bei CIDP.....	11
1.4.1 Einführung .....	11
1.4.2 Typische und atypische Form .....	11
1.4.3 Diagnosestellung .....	12
1.4.4 Erhaltungstherapie bei inaktiver Krankheit .....	13
1.4.5 Zusammenfassung .....	13
1.5 Ökonomisch-ethische Aspekte .....	15
1.6 Zielsetzung und Fragestellung.....	15
1.6.1 Erster Teil – Auswertung des IVIg-Verbrauchs nach Diagnosen und Fachgebieten.....	15
1.6.2 Zweiter Teil – Erfolg der IVIg-Therapie bei CIDP-Patienten .....	16
1.6.3 Dritter Teil – Nebenwirkungen unter IVIg-Therapie.....	16
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	17
2.2 Erster Teil - Auswertung nach Diagnosen und Verbrauch.....	17
2.3 Zweiter Teil – CIDP-Patienten .....	18
2.3.1 Subjektiver Therapieerfolg .....	18
2.3.2 Elektrophysiologie.....	18
2.3.3 Statistische Auswertung.....	19
2.4 Dritter Teil – Nebenwirkungen .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
3.1 Erster Teil – Auswertung nach Diagnosen und Verbrauch.....	20
3.1.1 Verteilung nach Diagnosen und Fachgebieten .....	20
3.1.2 Verbrauch nach Diagnosen und Fachgebieten.....	22
3.1.3 Off-label- und on-label-Indikationen.....	27

3.2 Zweiter Teil – CIDP-Patienten .....	29
3.2.1 Subjektiver Profit.....	29
3.2.2 Elektrophysiologie: Demyelinisierende Schädigungen.....	30
3.2.3 Vergleich von subjektivem und elektrophysiologischem Profit.....	30
3.2.4 Atypische CIDP vs. typische CIDP .....	32
3.2.5 Elektrophysiologie: EFNS/PNS-Kriterien .....	32
3.2.6 Elektrophysiologie: Anzahl initialer demyelinisierender Schädigungen und Therapieerfolg.....	33
3.2.7 Elektrophysiologie: Axonale Schädigung.....	33
3.3 Dritter Teil – Nebenwirkungen .....	34
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1 Verbrauchsstatistik und off-label-Einsatz .....	37
4.2 CIDP-Patienten .....	41
4.3 Nebenwirkungen .....	43
4.4 Grenzen dieser Arbeit.....	45
4.5 Ausblick.....	46
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>47</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>57</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>58</b>
<b>10. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>59</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Geschichte intravenöser Immunglobulintherapie (IVIG)

IVIG sind aus menschlichem Blutplasma gewonnene Immunglobuline (=Antikörper), die intravenös verabreicht werden. Die erste beschriebene Anwendung humaner Immunglobuline erfolgte 1952 im Rahmen einer primären Hypogammaglobulinämie, also bei einem Patienten mit angeborenem Immundefekt und erniedrigten Antikörperspiegeln. Durch monatliche Behandlungen konnte die Neigung dieses Patienten zu septisch verlaufenden Infektionen reduziert werden. (Bruton 1952)

Diese naheliegende Anwendungsform entspricht einer Substitutionsbehandlung zur Infektionsprävention. Bis heute werden zu diesem Zweck bei primärer und sekundärer Hypogammaglobulinämie Immunglobuline eingesetzt. Jedoch hat sich das Einsatzgebiet humaner Immunglobuline seither erheblich ausgeweitet.

1981 wurde von Imbach et al. erstmalig ein Hinweis für die Wirksamkeit humaner Immunglobuline bei einer Autoimmunkrankheit gefunden. Die Thrombozytenzahlen eines Kindes mit Immunthrombozytopenie (ITP), das regelmäßig Immunglobuline zur Substitution bei Hypogammaglobulinämie erhielt, waren mit jeder Gabe angestiegen. (Imbach et al. 1981)

Diese zufällige Entdeckung bestätigte sich darauf in weiteren Studien und auch für Erwachsene konnte eine Wirksamkeit von IVIG bei ITP nachgewiesen werden (Carroll et al. 1983, Fehr et al. 1982, Imbach et al. 1984, Newland et al. 1983). Damit war die ITP die erste Erkrankung mit autoimmunologischer Genese, die nachweislich auf die Behandlung mit Immunglobulinen ansprach.

Einige Zeit später konnte schließlich auch für die ersten neurologischen autoimmunen Krankheiten, Myasthenia gravis und das Guillan-Barré-Syndrom (GBS), die Wirksamkeit von Immunglobulinen nachgewiesen werden (Ippoliti et al. 1984, van der Meche und Schmitz 1992).

Heute finden Immunglobuline in der Neurologie breite Anwendung. In Deutschland zugelassene neurologische Indikationen sind das Guillan-Barré-Syndrom, die Multifokale Motorische Neuropathie (MMN) und die Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), seit Februar 2020 besteht außerdem eine Zulassung für schwere akute Exazerbationen einer Myasthenia gravis (BfArM 2019a, BfArM 2020, Grifols 2020). Weitere neurologische Diagnosen, die trotz fehlender Zulassung häufig mit Immunglobulinen behandelt werden (off-label-Einsatz), sind unter anderem Dermato- und Polymyositis sowie Autoimmunenzephalitiden (Hughes et al. 2009).

## 1.2 Herstellung, Zusammensetzung und Wirkungsweise

Wenngleich die subkutane Anwendungsform an Beliebtheit gewinnt, dominieren Immunglobuline für die intravenöse Anwendung, kurz IVIG, den Markt. Hergestellt werden sie aus dem gepoolten Blutplasma von bis zu 100.000 Spendern. Die Methoden zur Gewinnung der Proteine und schließlich der Immunglobuline aus dem Plasma basieren auf dem Prinzip der Ethanolfraktionierung, das Edwin J. Cohn in den 1940er Jahren entwickelte. Mit dem Ziel, reineres Immunglobulin G (IgG), zu erhalten und unerwünschte Wirkungen zu reduzieren, wurden die Herstellungsmethoden stetig weiterentwickelt. So gehört mittlerweile die Ionenaustauschchromatographie zum Standard, da durch sie Kontaminationen weitgehend behoben werden können. Der Immunglobulingehalt der heutigen Infusionslösungen beträgt meist 10%, die restlichen Bestandteile sind Wasser und eine Aminosäure. Fast ausschließlich handelt es sich bei den Immunglobulinen um IgG, daneben ist lediglich eine geringe Menge IgA enthalten. Die Verteilung der IgG-Subtypen entspricht der des menschlichen Blutplasmas. (Barahona Afonso und Joao 2016, Cursiefen und Maurer 2008, Hooper 2008, Seite et al. 2008)

Tabelle 1 zeigt die genaue Zusammensetzung dreier häufig eingesetzter IVIG-Präparate.

*Tabelle 1: Zusammensetzung von IVIG-Präparaten (Behring 2019, Grifols 2020, Shire/Takeda 2020)*

Präparat (Hersteller)	Gamunex (Grifols)	Privigen (CSL-Behring)	Kiovig (Shire/Takeda)
<b>IgG-Gehalt</b>	100 mg/ml (10 %)	100 mg/ml (10 %)	100 mg/ml (10 %)
<b>davon:</b>			
- <b>IgG1</b>	62,8 %	69 %	≥ 56,9 %
- <b>IgG2</b>	29,7 %	26 %	≥ 26,6 %
- <b>IgG3</b>	4,8 %	3 %	≥ 3,4 %
- <b>IgG4</b>	2,7 %	2 %	≥ 1,7 %
<b>IgA-Gehalt</b>	max. 84 µg/ml	max. 25 µg/ml	max. 140 µg/ml
<b>Sonstige Bestandteile</b>	Glycin, Wasser	Prolin, Wasser	Glycin, Wasser

Der Einsatz von IVIG bei Hypogammaglobulinämien stellt eine Substitutionsbehandlung dar. Die betroffenen Patienten erhalten durch die externe Zufuhr einer breiten Palette von Antikörpern eine passive Immunisierung gegen diverse Krankheitserreger, die ihr eigenes Immunsystem aufgrund des Mangels an Immunglobulinen nicht zu leisten vermag.

Die Wirksamkeit von IVIG bei Autoimmunkrankheiten ist dagegen wesentlich komplizierter und bis heute nicht vollständig erklärt. Da eine hohe Anzahl an Krankheiten auf IVIG anspricht und diesen zum Teil sehr unterschiedliche Pathophysiologien zugrunde liegen, geht man davon aus, dass die immunmodulatorische Wirkung auf vielen verschiedenen Wegen geschieht. (Lunemann et al. 2015)

Eine Vielzahl an möglichen Wirkmechanismen ist bereits beschrieben und in unterschiedlichem Ausmaß untersucht worden. Demnach sind beide Fragmente, aus denen ein IgG-Molekül besteht, an der Immunmodulation beteiligt. Das F(ab)-Fragment ist das antigen-bindende Fragment des Immunglobulins. In IVIG-Präparaten sind Antikörper mit vielen Millionen verschiedener antigenspezifischer F(ab)-Fragmente vorhanden, da das Immunsystem der Spender im Laufe ihres Lebens natürlicherweise einer großen Anzahl an Erregern ausgesetzt war. Diese Antikörper sind für die effektive Infektionsprävention bei Patienten mit Hypogammaglobulinämien verantwortlich. Zusätzlich sind jedoch auch Antikörper enthalten, die andere Immunglobuline binden und neutralisieren können. Diese werden anti-idiotypische Antikörper genannt und können, wenn sie an krankheitsauslösende Autoantikörper des Empfängers binden, zum therapeutischen Effekt bei Autoimmunkrankheiten beitragen. (Lunemann et al. 2016, Schwab und Nimmerjahn 2013)

Das Fc-Fragment (Fc = fragment crystallizable) der verabreichten Immunglobuline spielt allerdings bei der Wirksamkeit bei Autoimmunkrankheiten die vermutlich größere Rolle. Es übt unter anderem durch eine Blockade aktivierender Fcγ-Rezeptoren und durch eine Hochregulation des inhibitorischen FcγRIIB-Rezeptors seine Wirkung aus. Der FcγRIIB-Rezeptor ist unter anderem auf B-Zellen vorhanden, wo seine Aktivierung eine Begrenzung der Bildung von Auto-Antikörpern zur Folge zu haben scheint. Die Bedeutung dieses Rezeptors für die Wirkung von IVIG wurde erstmals 2001 nachgewiesen, als im Rahmen einer Studie zur Immunthrombozytopenie Mäuse ohne funktionierenden FcγRIIB-Rezeptor nicht mehr auf IVIG-Behandlungen ansprachen. 2010 konnten Tackenberg et al. zeigen, dass erfolgreich mit IVIG behandelte CIDP-Patienten nach der Therapie signifikant höhere FcγRIIB-Expressionslevel aufwiesen als davor. (Schwab und Nimmerjahn 2013, Tackenberg et al. 2010)

Außerdem werden über eine konkurrierende Bindung der Fc-Fragmente an neonatale Fcγn-Rezeptoren, die einen essentiellen Einfluss auf die Halbwertszeit des an sie gebundenen Antikörpers haben, Autoantikörper verdrängt und damit in ihrer Lebensdauer eingeschränkt (Ben Mkaddem et al. 2019).

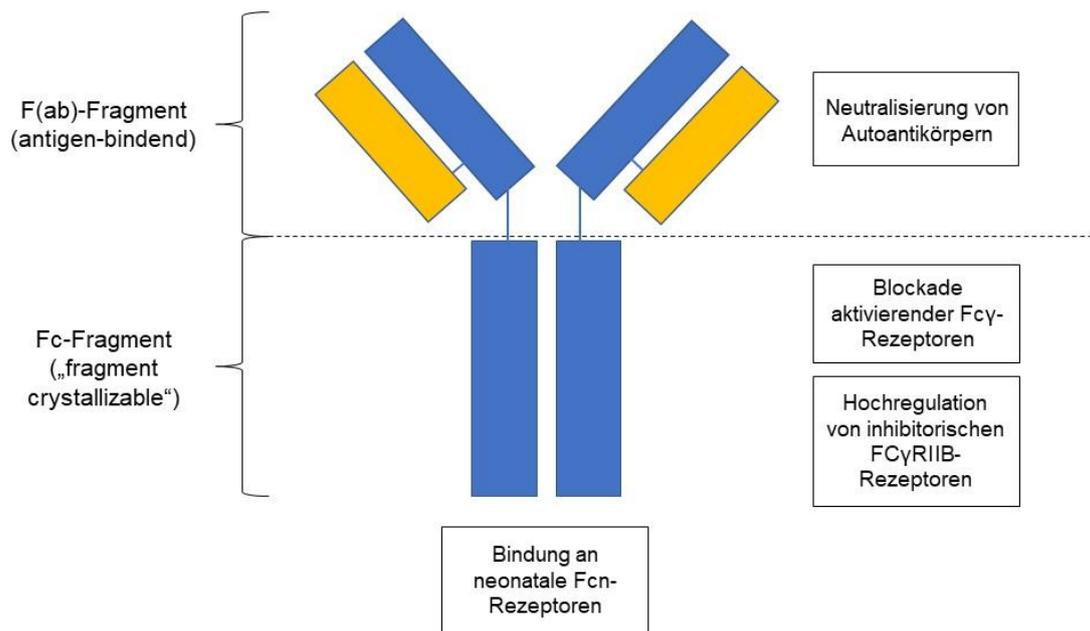


Abbildung 1: Aufbau eines IgG und ausgewählte Wirkmechanismen bei Autoimmunerkrankungen

Aufgrund dieser Hinweise bestehen schon seit langer Zeit Versuche, IVIG-sensible Autoimmunerkrankungen ausschließlich mit den Fc-Fragmenten der Immunglobuline zu behandeln. Bereits 1993 hatte eine Pilotstudie bei ITP-Patienten Hinweise für eine Wirksamkeit von Fc-Fragmenten geliefert. Bei ausschließlicher Verabreichung von Fc-Fragmenten sind möglicherweise wesentlich niedrigere Dosen notwendig als bei konventioneller IVIG-Therapie. Um eine frühzeitige renale Elimination zu verhindern, ist eine Multimerisierung der Fc-Fragmente nötig. Die große Chance dieses Ansatzes ist die Möglichkeit der rekombinanten Herstellung, wodurch eine Unabhängigkeit vom Blutplasmamarkt erreicht wäre. Entsprechende Produkte sind bereits in Entwicklung und zeigten eine Wirksamkeit in Tiermodellen zur ITP und CIDP. (Zuercher et al. 2016)

### 1.3 Aktuelle Verwendung intravenöser Immunglobuline

Seitdem Anfang der 1980er Jahre erstmalig eine Wirksamkeit bei Autoimmunerkrankungen entdeckt wurde, wuchs die Zahl der mit IVIG behandelten Krankheitsbildern enorm und führte zu einem weltweit steigenden Verbrauch. Zwischen 1984 und 2004 stieg er von jährlich 7,4 Tonnen auf 55 Tonnen an. (Pendergrast et al. 2005)

2012 wurden nach einer 2015 im Transfusion-Journal publizierten Hochrechnung von Robert und Hotchko alleine in den USA 48,8 Tonnen IVIG verabreicht (Robert und Hotchko 2015).

Nach Shemer et al. ist die globale Produktionsrate von IVIG zwischen 2000 und 2014 jährlich um ca. 8% angestiegen. Am größten Medizinzentrum Israels vervierfachte sich zwischen 2008 und 2015 der jährliche Verbrauch (Abbildung 2). (Shemer et al. 2018)

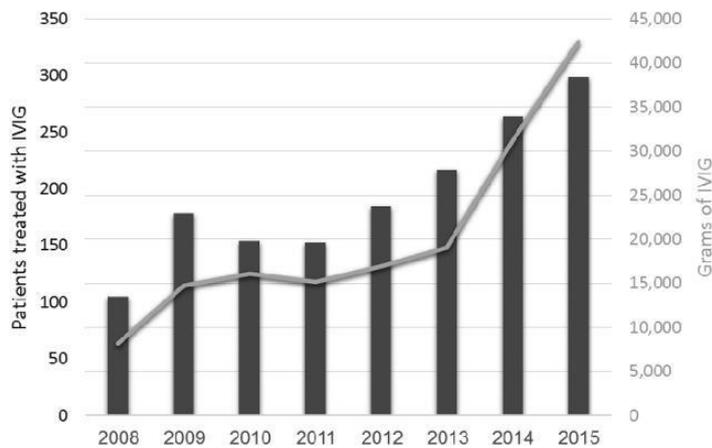


Abbildung 2 (Shemer et al. 2018): Steigender IVIG-Verbrauch am Beispiel Israel; verordnete IVIG-Mengen in g und Anzahl behandelter Patienten zwischen 2008 und 2015 am größten Medizinzentrum Israels

Pendergrast et al. untersuchten die Auswirkung einer durch den steigenden Verbrauch Ende der 1990er Jahre entstandenen Produktknappheit auf die Verschreibungsmuster an vier kanadischen Krankenhäusern. Interessanterweise nahm die Anzahl der Patienten, die nur einmalig IVIG erhielten, in den Jahren des Lieferengpasses signifikant ab (Abbildung 3). Es wird schlussgefolgert, dass diese Abnahme auf einen reduzierten empirischen Gebrauch von IVIG zurückzuführen ist, beispielsweise durch seltenere Durchführungen von „Diagnosis ex juvantibus“. (Pendergrast et al. 2005)

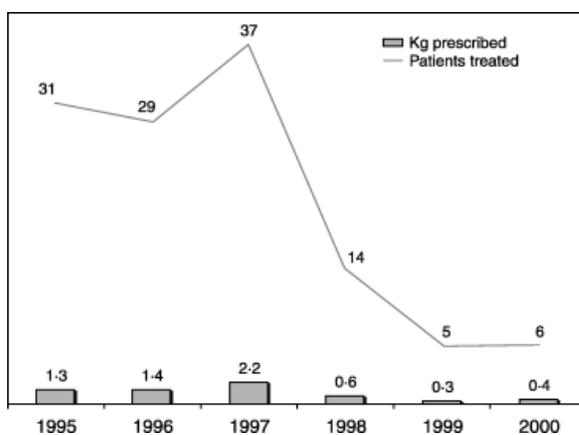


Abbildung 3 (Pendergrast et al. 2005): Einmalige IVIG-Verschreibungen während des Lieferengpasses Ende der 1990er Jahre, mit Patientenzahl und IVIG-Menge

Autoimmunkrankheiten nehmen trotz der nicht vollständig geklärten Wirkungsweise heutzutage fächerübergreifend in publizierten Verbrauchsstatistiken den wesentlichen Anteil der IVIG-Produkte in Anspruch. Davon wiederum ist ein Großteil dem Fachgebiet der Neurologie zuzuordnen. Unter den einzelnen Diagnosen zählen ITP, CIDP und GBS den größten Verbrauchern. (Constantine et al. 2007, Darabi et al. 2006, Robert und Hotchko 2015, Shemer et al. 2018)

Die oben bereits erwähnte Hochrechnung von Robert und Hotchko kommt zu dem Ergebnis, dass neurologische Diagnosen im Jahr 2012 in den USA 40% des Verbrauchs an Immunglobulinprodukten in Anspruch nahmen. Die CIDP ist mit 24% das Krankheitsbild mit dem größten IVIG-Verbrauch (Abbildung 4). (Robert und Hotchko 2015)

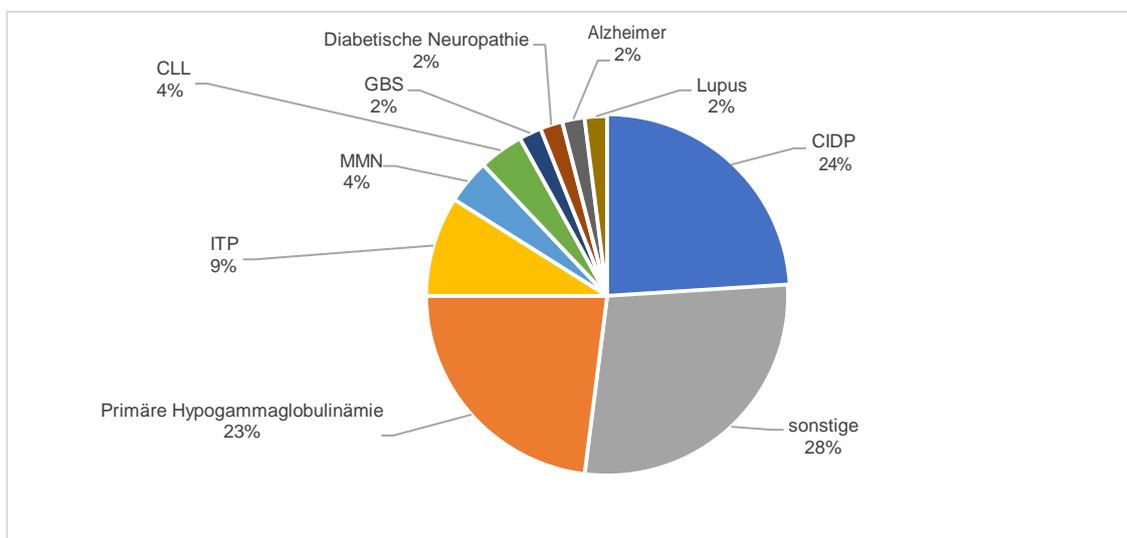


Abbildung 4 (Robert und Hotchko 2015): Geschätzter Verbrauch von IVIG und SCIG in den USA in 2012, Top 10-Diagnosen (insgesamt 48.800 kg); CLL = Chronische lymphatische Leukämie

In einer Erhebung an drei französischen Universitätskliniken im Jahr 2006 entfielen 35% des IVIG-Verbrauchs auf die Neurologie (11% MMN, 10% CIDP) (Frauger et al. 2011).

Zusammengefasst werden also weltweit immer mehr Immunglobuline verschrieben und verabreicht, für eine wachsende Zahl an Krankheitsbildern. Autoimmunkrankheiten dominieren seit langem den IVIG-Markt, wobei die Neurologie eine Spitzenrolle unter den Fachgebieten einnimmt. Innerhalb der Neurologie wiederum ist die CIDP der bedeutendste IVIG-Konsument.

## **1.4 IVIG bei CIDP**

### **1.4.1 Einführung**

Die CIDP ist eine über mindestens acht Wochen verlaufende Neuropathie, die sich klinisch typischerweise durch motorische und sensible Symptome in Form von Muskelschwäche, Areflexie und Taubheitsgefühlen präsentiert (Vallat et al. 2010). Sie stellt, wie bereits dargestellt, in Verbrauchsstatistiken trotz ihrer relativ niedrigen Prävalenz von 1,9-7,7/100.000 (Laughlin et al. 2009) einen der größten Verbraucher von Immunglobulinen dar. Die CIDP ist mit dem Guillan-Barré-Syndrom verwandt, welches jedoch definitionsgemäß einen akuten Verlauf nimmt und in seiner typischen Form daher auch als Akute Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) bezeichnet wird.

Die 2008 im Lancet-Journal erschienene multizentrische ICE-Studie war die erste randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie, die bei der CIDP Langzeiteffekte einer Erhaltungstherapie mit IVIG zeigen konnte (Hughes et al. 2008). Sie führte zur Zulassung durch die amerikanischen und europäischen Arzneimittelbehörden und etablierte IVIG als eine der Standardtherapien für die Erkrankung.

Alternative Standardtherapien sind orale Kortikosteroide und Plasmapherese. Bezüglich der Evidenzlage sind IVIG und Plasmapherese der Kortisontherapie überlegen. (Oaklander et al. 2017)

### **1.4.2 Typische und atypische Form**

Die CIDP ist die häufigste chronische immunvermittelte Polyneuropathie. Sie lässt sich in typische und atypische Formen unterscheiden, wobei die typische Form sich symmetrisch präsentiert und dabei proximale und distale Muskeln gleichsam betroffen sind. Zu den atypischen Formen rechnet man die DADS-Neuropathie (Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy) und das Lewis-Sumner-Syndrom, auch MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Neuropathy) genannt. Rein motorische oder rein sensorische Varianten werden ebenso als atypische CIDP gewertet. Die Unterscheidung in die typische Form und die verschiedenen atypischen Formen könnte bezüglich des Therapieansprechens ein wichtiger Prädiktor sein. (Lehmann et al. 2019)

Angaben zur Häufigkeit der typischen Form variieren innerhalb der Literatur und liegen zwischen 50% und 82% (Lehmann et al. 2019, Ryan und Ryan 2018).

Nach einer Studie von Kuwabara et al. ist MADSAM die bei weitem häufigste atypische Form von CIDP und spricht schlechter auf IVIG, Plasmapherese und Kortikosteroide an als die typische Form (Kuwabara et al. 2015).

### 1.4.3 Diagnosestellung

Ebenfalls ein möglicher Grund für schlechtes Ansprechen auf IVIG-Therapie ist eine fehlerhafte Diagnosestellung. Die Diagnosekriterien der EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) sind die am häufigsten verwendeten Kriterien und umfassen elektrophysiologische, klinische und labormedizinische Parameter (Ryan und Ryan 2018). Trotz der Verfügbarkeit dieser klar definierten Kriterien wird die CIDP häufig fälschlicherweise diagnostiziert (Lehmann et al. 2019).

So stellten Allen und Lewis in einer Studie von 2015 bei 27 von 58 Patienten mit zuvor gestellter CIDP-Diagnose nicht erfüllte elektrophysiologische EFNS/PNS-Kriterien fest. Eine detaillierte Neubeurteilung dieser Patienten führte zu alternativen Diagnosestellungen, die in Abbildung 5 aufgeführt sind. Sie kommen zu dem Schluss, dass insbesondere bei atypischer CIDP eine kritische Diagnosestellung unter Berücksichtigung von Klinik und Elektrophysiologie erfolgen muss, um Fehldiagnosen zu vermeiden. (Allen und Lewis 2015)

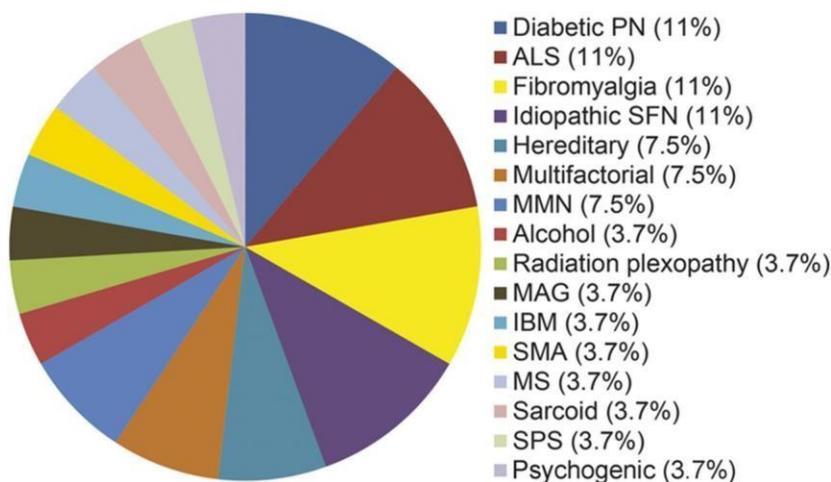


Abbildung 5 (Allen und Lewis 2015):

Alternative Diagnosen für Patienten mit Verdacht auf CIDP (n=27):

ALS = Amyotrophe Lateralsklerose; IBM = inclusion body myositis (Einschlusskörpermyositis); MAG = Myelin assoziiertes Glykoprotein; MMN = Multifokale Motorische Neuropathie; MS = Multiple Sklerose; PN = Polyneuropathie; SFN = small-fiber Neuropathie; SMA = Spinale Muskelatrophie; SPS = Stiff-person Syndrom

In einer weiteren Studie suchen Allen et al. nach Ursachen, weshalb trotz unzureichender elektrophysiologischer Demyelinisierungskriterien so häufig die Diagnose CIDP gestellt und behandelt wird. Oftmals würden axonale Schäden bei der Interpretation verringerter Nervenleitungsgeschwindigkeiten nicht berücksichtigt, obwohl

sie diese in vielen Fällen besser erklären würden als ein demyelinisierender Prozess. Ihrer Meinung nach sind Missinterpretationen von elektrophysiologischen Untersuchungen und ungenügende Einbeziehung klinischer Kriterien Hauptursachen für falsche Diagnosestellungen. (Allen et al. 2018)

Ebenso kann mangelhafte Qualität der elektrophysiologischen Testung dazu führen, dass trotz richtiger Interpretation falsche Diagnosen gestellt werden (Cornblath et al. 2013).

Komplizierend kommt hinzu, dass in einigen Fällen neben der alternativen Diagnose (Abbildung 5) begleitend eine immunologische Komponente ähnlich oder entsprechend einer CIDP vorhanden sein kann. Die Behandlung kann deshalb auf IVIG ansprechen, ohne dass die eigentliche Grunderkrankung positiv beeinflusst wird. Dies trifft in besonderem Maße für hereditäre und diabetische Polyneuropathien zu. Für Diabetes-Patienten ist eine bis zu 11-fach erhöhte Prävalenz von CIDP beschrieben, wobei die Diagnosestellung oft durch begleitende axonale Schäden durch eine diabetische Polyneuropathie erschwert wird. (Bril et al. 2016, Rajabally et al. 2016)

Auf die wichtige Differentialdiagnose Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wird in der Diskussion dieser Arbeit eingegangen.

#### **1.4.4 Erhaltungstherapie bei inaktiver Krankheit**

Allerdings schützt selbst eine einwandfreie Diagnosestellung nicht vor der Gefahr der Übertherapie. Auch Patienten mit korrekt gestellter CIDP-Diagnose erhalten teilweise über Jahre IVIG, obwohl die Krankheit womöglich längst in Remission ist. Jedoch bestehen Hinweise, dass bis zu 40% der Patienten nach einer gewissen Zeit gar keine IVIG-Therapie mehr benötigen. Die Krankheitsaktivität sollte daher stets neu beurteilt und gegebenenfalls Versuche der Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung unternommen werden. Durch die CIDP verursachte irreversible axonale Schäden sprechen nicht auf IVIG an, können jedoch klinisch und elektrophysiologisch eine demyelinisierende Krankheitsaktivität vortäuschen und daher eine unwirksame IVIG-Gabe verursachen. (Cornblath et al. 2013)

#### **1.4.5 Zusammenfassung**

Die dargestellten Problematiken führen dazu, dass manche Patienten über teilweise lange Zeiträume IVIG erhalten, ohne dass eine eindeutige CIDP-Diagnose und ein bestätigter Profit vorliegen (Allen und Lewis 2015).

Zusammengefasst sind für eine IVIG-Übertherapie von CIDP-Patienten folgende Konstellationen möglich:

1. Falsche Diagnosestellung; eigentlich besteht eine alternative Diagnose, die nicht auf IVIG anspricht
2. Richtige Diagnosestellung, aber kein objektiver Profit mehr oder primärer Non-Responder

Um 1.) zu vermeiden, ist ein konsequenter Diagnoseprozess mit kritischer Beurteilung von Klinik und Elektrophysiologie sinnvoll (Allen und Lewis 2015). Speziell sollte auf die Erfüllung der EFNS/PNS-Kriterien geachtet werden (Abraham et al. 2015).

Um 2.) zu vermeiden, sollte eine regelmäßige, strenge Re-Evaluation des Therapieerfolgs zur Identifikation von Non-Respondern und remittierten Patienten mit inaktiver Krankheit vorgenommen werden (Cornblath et al. 2013). Es muss dabei bedacht werden, dass subjektiver und objektiver Profit differieren können. Die weit verbreitete IVIG-Erhaltungstherapie bei CIDP mit einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht und einem Intervall von 3 Wochen sollte daher nicht unkritisch weitergeführt, sondern, wie bereits vielfach praktiziert, individuell auf den Patienten abgestimmt werden (Lehmann et al. 2019).

Außerdem kommen mehrere Parameter in Frage, die zusätzlich bereits vor Therapiebeginn das Ansprechen auf IVIG vorhersagen und somit helfen könnten, primäre Non-Responder zu identifizieren. Dazu gehören die Unterscheidung in atypische und typische CIDP-Form (siehe 1.4.2), das initiale Ausmaß an Demyelinisierung (Abraham et al. 2015) sowie initiale axonale Schäden (Iijima et al. 2005).

## **1.5 Ökonomisch-ethische Aspekte**

Da Immunglobuline aus dem Blutplasma menschlicher Spender hergestellt werden, sind sie ein sehr hochpreisiges Produkt, das unter allen Arzneimittelgruppen eine Spitzenposition in Bezug auf die jährlichen Kosten einnimmt (Vaughan 2019).

Eine Kostenanalyse von Mengel et al. an drei deutschen neurologischen Kliniken zeigte, dass IVIG durchschnittlich 2/3 der Krankheitskosten eines CIDP-Patienten und damit jährlich bei jedem dieser Patienten über 30.000 Euro Kosten verursachen (Mengel et al. 2018).

Zusätzlich werfen die weltweit sehr unterschiedlichen Rahmenbedingungen für Plasmaspenden ethische Fragen auf. Recherchen des SWR, NDR und der Süddeutschen Zeitung legen nahe, dass Pharmakonzerne die in den USA vergleichsweise lockeren Spende-Voraussetzungen nutzen, um ungeachtet von potenziellen Gesundheitsschäden eine möglichst hohe Anzahl an regelmäßigen Spendern durch Geldanreize zu rekrutieren. Der IgG-Spiegel der Spender müsse in den USA nur alle vier Monate gemessen werden und es gebe keine gesetzliche Mindestgrenze. Manche Menschen würden dadurch in eine finanzielle Abhängigkeit geraten, oft Mexikaner, die in grenznahen US-Zentren für Plasmaspenden sehr hohe Aufwandsentschädigungen im Vergleich zum Lohnniveau ihres Heimatlandes erhalten. (Dodt et al. 2019)

Das Szenario, in dem Personen in ökonomisch schwachen Regionen der Erde sich durch Plasmaspenden einen Mangel an Immunglobulinen zuziehen (sekundäre Hypogammaglobulinämie), um Immunglobuline für Personen in ökonomisch besser gestellten Regionen bereitzustellen, existiert also vermutlich bereits.

Daher ist ein gezielter Einsatz von Immunglobulinen im Sinne einer strengen Indikationsstellung nicht nur aus medizinischer und ökonomischer, sondern auch aus ethischer Perspektive anzustreben.

## **1.6 Zielsetzung und Fragestellung**

### **1.6.1 Erster Teil – Auswertung des IVIG-Verbrauchs nach Diagnosen und Fachgebieten**

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine Verbrauchsstatistiken deutscher Krankenhäuser für die Anwendung von IVIG-Produkten. Diese Arbeit liefert im ersten Teil eine Analyse des IVIG-Verbrauchs an einer großen deutschen Universitätsklinik, um das Gewicht der Fachgebiete und einzelnen Diagnosen darzustellen. Es soll in diesem Rahmen das Ausmaß und die Art des off-label-Gebrauchs von IVIG im Hinblick auf

potentiell ungerechtfertigte Verabreichungen untersucht werden. Die Ergebnisse sollen mit bisherigen Erhebungen aus anderen Ländern verglichen werden.

### **1.6.2 Zweiter Teil – Erfolg der IVIG-Therapie bei CIDP-Patienten**

In einem zweiten Teil wird der Fokus auf die Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie gelegt und der Erfolg der IVIG-Therapie untersucht.

Aufgrund der zuvor aufgeführten Überlegungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Passen subjektiver und elektrophysiologischer Profit zusammen?
2. Profitieren die atypische und die typische CIDP-Form unterschiedlich stark?
3. Beeinflussen nicht-erfüllte EFNS/PNS-Kriterien den Therapieerfolg?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl initialer demyelinisierender Schädigungen und dem Therapieerfolg?
5. Beeinflussen initiale axonale Schäden den Therapieerfolg?

### **1.6.3 Dritter Teil – Nebenwirkungen unter IVIG-Therapie**

Das Ziel des dritten Teils dieser Arbeit ist die Darstellung der Nebenwirkungen unter IVIG-Therapie und der Vergleich mit publizierten Studien zu diesem Thema.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Mithilfe der am UKE (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) genutzten elektronischen Medikamentenprogramme (ACTHost® und IDMedics®) wurden alle Patienten identifiziert, denen seit Einführung der elektronischen Patientenakte Soarian® bis zum 12.06.2015 ein IVIG-Präparat verordnet wurde (n=579).

### 2.2 Erster Teil - Auswertung nach Diagnosen und Verbrauch

Die Patienten wurden in der elektronischen Patientenakte aufgesucht und anhand der Arztbriefe sowie der klinischen Notizen auf folgende Parameter untersucht: das Alter bei Therapiebeginn, das Geschlecht sowie Größe und Gewicht, die mit IVIG behandelte Diagnose, die Anzahl der erhaltenen IVIG-Zyklen und die insgesamt verabreichte IVIG-Menge (Tabelle 2). Die verabreichten Dosen wurden mit den Daten der Medikamentenprogramme abgeglichen. Der erfasste Zeitraum erschloss sich vom 09.02.2009 bis zum 30.09.2016 und betrug somit 7,64 Jahre. Die Diagnosen konnten jeweils einer von sechs medizinischen Fachdisziplinen zugeordnet werden (Neurologie, Hämatologie/Onkologie, Dermatologie, Rheumatologie, Infektiologie, Pneumologie).

In der Auswertung wurde anschließend die Verteilung der Diagnosen und Fachgebiete dargestellt, zunächst ohne und schließlich mit Berücksichtigung der verabreichten IVIG-Mengen.

*Tabelle 2: Erfasste Parameter*

<b>Basisdaten</b>	Alter beim ersten IVIG-Zyklus
	Geschlecht
	Größe
	Gewicht
<b>Diagnose</b>	Diagnose, die als Indikation für die IVIG-Therapie diente
<b>IVIG</b>	Gesamtverbrauch
	Anzahl der Zyklen

## **2.3 Zweiter Teil – CIDP-Patienten**

Für den zweiten Teil wurden die Patienten, deren Indikation für die IVIG-Verordnung eine CIDP oder der Verdacht auf eine CIDP war, weitergehend analysiert. Voraussetzung war, dass in den Arztbriefen die Diagnose CIDP als Indikation für die IVIG-Therapie genannt und im Verlauf nicht revidiert wurde. EFNS/PNS-Kriterien waren für die Einordnung nicht ausschlaggebend. Es wurden außerdem aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit Patienten ausgeschlossen, die nur einen einzigen IVIG-Zyklus oder nur eine elektrophysiologische Untersuchung erhalten hatten.

Die verbliebenen 26 Patienten wurden hinsichtlich ihres subjektiven und objektiven Ansprechens auf die Therapie untersucht.

### **2.3.1 Subjektiver Therapieerfolg**

Für die Analyse des subjektiven Verlaufs unter IVIG wurden die Arztbriefe sämtlicher Klinikaufenthalte mit IVIG-Gabe dieser Patientengruppe daraufhin untersucht, ob der Patient in der Zeit seit dem vorangegangenen Aufenthalt mit IVIG-Gabe eine subjektive Besserung, Verschlechterung oder keine Veränderung seines klinischen Beschwerdebilds vernommen hat.

Die Zusammenschau aller IVIG-Zyklen und der jeweiligen subjektiven Reaktion auf die Therapie ließ die Einteilung in subjektiv profitierende (Profit-Gruppe/Responder) und subjektiv nicht-profitierende Patienten (Non-Profit-Gruppe/Non-Responder) zu. Die profitierenden Patienten wurden zusätzlich danach unterschieden, ob sie im untersuchten Zeitraum eine zusätzliche immunsuppressive/immunmodulierende Therapie erhielten oder ausschließlich IVIG.

### **2.3.2 Elektrophysiologie**

Für die Auswertung der Elektrophysiologie wurden bei jedem Patienten eine Untersuchung vor der ersten IVIG-Gabe (sofern vorhanden – andernfalls wurde die dem Start der IVIG-Therapie nächste Untersuchung gewählt; EP 1) sowie die aktuellste bzw. die der letzten IVIG-Gabe nächste Untersuchung (EP 2) hinsichtlich Demyelinisierung und axonaler Schädigung analysiert und miteinander verglichen.

### **Demyelinisierende Schädigungen (DS)**

Demyelinisierende Schädigungen wurden nach den EFNS/PNS-Kriterien (Van den Bergh et al. 2010) wie folgt definiert:

- mindestens 50-prozentige Verlängerung der distalen motorischen Latenz (DML) gegenüber dem oberen Grenzwert des Normbereichs
- mindestens 30-prozentige Verringerung der Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG) gegenüber dem unteren Grenzwert des Normbereichs

- Leitungsblock, definiert als mindestens 50-prozentige Reduktion der Amplitude von distal nach proximal, sofern die distale Amplitude mehr als 1 mV beträgt
- Mindestens 30-prozentige Verlängerung der F-Wellen-Latenz gegenüber dem oberen Grenzwert des Normbereichs (mindestens 50%, sofern die distale Amplitude weniger als 80% des unteren Grenzwertes des Normbereichs beträgt); abwesende F-Welle, sofern die distale Amplitude mindestens 20% des unteren Grenzwertes des Normbereichs beträgt

Die drei weiteren Demyelinisierungskriterien der EFNS/PNS (wahrscheinlicher Leitungsblock, Zeitliche Dispersion, Zunahme der Dauer des distalen CMAP) wurden nicht miterfasst, da die Befunde aus dem elektrophysiologischen Labor hierfür eine zu hohe Inkongruenz aufwiesen.

Anhand der oben genannten vier Kriterien wurden die Patienten danach eingeteilt, ob nach EFNS/PNS eine definitive, eine mögliche oder keine CIDP vorlag.

Es wurde anschließend bei jedem Patienten die Anzahl der demyelinisierenden Schädigungen der zweiten elektrophysiologischen Untersuchung mit der Anzahl an DS in der ersten Untersuchung verglichen, sodass eine Unterteilung in elektrophysiologisch gebesserte (weniger DS in EP 2 als in EP 1), unveränderte (gleich viele DS in EP 2 und EP 1) und verschlechterte (mehr DS in EP 2 als in EP 1) Patienten vorgenommen werden konnte. Reduzierte DS wurden als objektiver Therapieerfolg definiert.

### **Axonale Schädigung**

Zusätzlich wurde das Ausmaß axonaler Schädigung anhand der distal gemessenen Amplitude quantifiziert. Um dieses vergleichen zu können, wurde für jeden Patienten und Nerven der Quotient aus der gemessenen Amplitude und dem unteren Grenzwert des Normbereichs (UGN) für den jeweiligen Nerven gebildet. Normwertige Amplituden erhielten den Wert 1. Gemittelt über alle jeweils getesteten Nerven konnte so für jeden Patienten ein Prozentwert gebildet werden, der das Ausmaß seiner axonalen Beeinträchtigung abbildet.

### **2.3.3 Statistische Auswertung**

1. Zur Überprüfung der Korrelation von subjektivem und objektivem Profit: Vergleich der Abnahme an DS in Profit-Gruppe vs. Non-Profit-Gruppe und Signifikanzprüfung mittels Welch-Test; zudem Berechnung des relativen Risikos mit 95%-Konfidenzintervall, bei subjektiv fehlendem Profit neue DS bis zum EP 2 zu entwickeln
2. Einfluss atypischer CIDP-Formen auf den subjektiven Therapieerfolg: Berechnung des relativen Risikos mit 95%-Konfidenzintervall

3. Einfluss nicht-erfüllter EFNS/PNS-Kriterien auf den subjektiven Therapieerfolg: Berechnung des relativen Risikos mit 95%-Konfidenzintervall
4. Einfluss initialer demyelinisierender Schädigungen auf den subjektiven Therapieerfolg: Vergleich der Anzahl an DS in EP 1 in Profit-Gruppe vs. Non-Profit-Gruppe und Signifikanzprüfung mittels Welch-Test
5. Einfluss initialer axonaler Schäden auf den Therapieerfolg: Vergleich des errechneten Wertes für axonale Schäden in EP 1 (Profit-Gruppe vs. Non-Profit-Gruppe) und Signifikanzprüfung mittels Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben

Die Gleichheit der Profit- und der Non-Profit-Gruppe hinsichtlich Alter, Body-Maß-Index und der Anzahl getesteter Nerven wurde ebenfalls mittels Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Für die Überprüfung der Varianzgleichheit wurde in allen Fällen vor der Durchführung des Welch-Tests bzw. Zweistichproben-t-Tests eine Levene-Testung vorgenommen.

## **2.4 Dritter Teil – Nebenwirkungen**

115 Patienten mit CIDP oder anderer chronischer Immuneuropathie wurden im dritten Teil hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen im Rahmen ihrer IVIG-Therapie untersucht. Anschließend wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen kategorisiert sowie daraus erfolgte Konsequenzen erfasst (z.B. Therapieabbruch oder Präparatwechsel). Diese ließen sich unterteilen in direkt gezogene Konsequenzen für den Aufenthalt des Auftretens und in Konsequenzen für den darauffolgenden Aufenthalt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Erster Teil – Auswertung nach Diagnosen und Verbrauch**

Von den 579 untersuchten Patienten waren 339 männlich und 240 weiblich (58,5% und 41,5%). Sie waren bei Therapiebeginn mit IVIG im Durchschnitt 56,5 Jahre alt (SD 17,4).

#### **3.1.1 Verteilung nach Diagnosen und Fachgebieten**

Die häufigsten Diagnosen waren sekundäre Hypogammaglobulinämie (70 Patienten), Guillan-Barré-Syndrom (66 Patienten), Immunthrombozytopenie (65 Patienten), CIDP (60 Patienten) Myasthenia gravis (55 Patienten) und Graft-versus-Host-Disease-Prophylaxe vor Stammzelltransplantationen (40 Patienten).

Tabelle 3 listet alle Diagnosen auf, die als Indikation für eine IVIG-Gabe dienen, sortiert nach Fachgebieten und Häufigkeit. Die jeweils verabreichten Dosen und die Zahl der erfolgten IVIG-Zyklen bleiben hierbei zunächst unbeachtet.

Tabelle 3: Mit IVIG behandelte Krankheitsbilder

GvHD = Graft-versus-Host-Disease, PNP = Polyneuropathie, ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

Fachgebiet	Diagnose	Anzahl Patienten je Diagnose	in %	Anzahl Patienten je Fachgebiet	in %
<b>Dermatologie</b>	Pyoderma gangraenosum	8	1,4%	<b>13</b>	<b>2,2%</b>
	Herpes zoster	1	0,2%		
	Immunadsorptionsbehandlung Bullöses Pemphigoid	1	0,2%		
	Immunadsorptionsbehandlung Pemphigus vulgaris	1	0,2%		
	Nekrotisierende Fasziiitis	1	0,2%		
	Stevens-Johnson Syndrom	1	0,2%		
	<b>Hämatologie/ Onkologie</b>	Hypogammaglobulinämie, sekundär	70		
ITP		65	11,2%		
GvHD-Prophylaxe vor Stammzelltransplantation bei Leukämie		40	6,9%		
Transplantatabstoßung		37	6,4%		
Immunadsorptionsbehandlung Transplantation		13	2,2%		
Hypogammaglobulinämie, primär		6	1,0%		
Autoimmunhämolytische Anämie		2	0,3%		
Hämophagozytose-Syndrom		2	0,3%		
Hämophilie B		2	0,3%		
<b>Infektiologie</b>		Infekt	10	1,7%	<b>11</b>
	Parvovirus-B19-Infektion	1	0,2%		
<b>Neurologie</b>	GBS	66	11,4%	<b>279</b>	<b>48,2%</b>
	CIDP	60	10,3%		
	Myasthenia gravis	55	9,5%		
	Myositis	25	4,3%		
	Autoimmunenzephalitis	23	4,0%		
	MMN	21	3,6%		
	Paraproteinämische PNP	19	3,3%		
	Lambert-Eaton-Syndrom	3	0,5%		
	Plexusneuritis	2	0,3%		
	Neuropathie unklarer Genese	2	0,3%		
	Mononeuritis multiplex	1	0,2%		
	Optikusneuritis	1	0,2%		
	Susac-Syndrom	1	0,2%		
<b>Pneumologie</b>	ARDS	2	0,3%	<b>2</b>	<b>0,3%</b>
<b>Rheumatologie</b>	Vaskulitis	7	1,2%	<b>14</b>	<b>2,4%</b>
	unklare Autoimmunerkrankung	3	0,5%		
	Lupus, systemisch	2	0,3%		
	Goodpasture-Syndrom	1	0,2%		
	Polyarteriitis nodosa	1	0,2%		
<b>unklare Indikation</b>		23	4,0%	<b>23</b>	<b>4,0%</b>
<b>Gesamt</b>		<b>579</b>	<b>100%</b>	<b>579</b>	<b>100%</b>

Die Neurologie und die Hämato-/Onkologie stellen zusammen 89% der behandelten Krankheitsbilder (Abbildung 6).

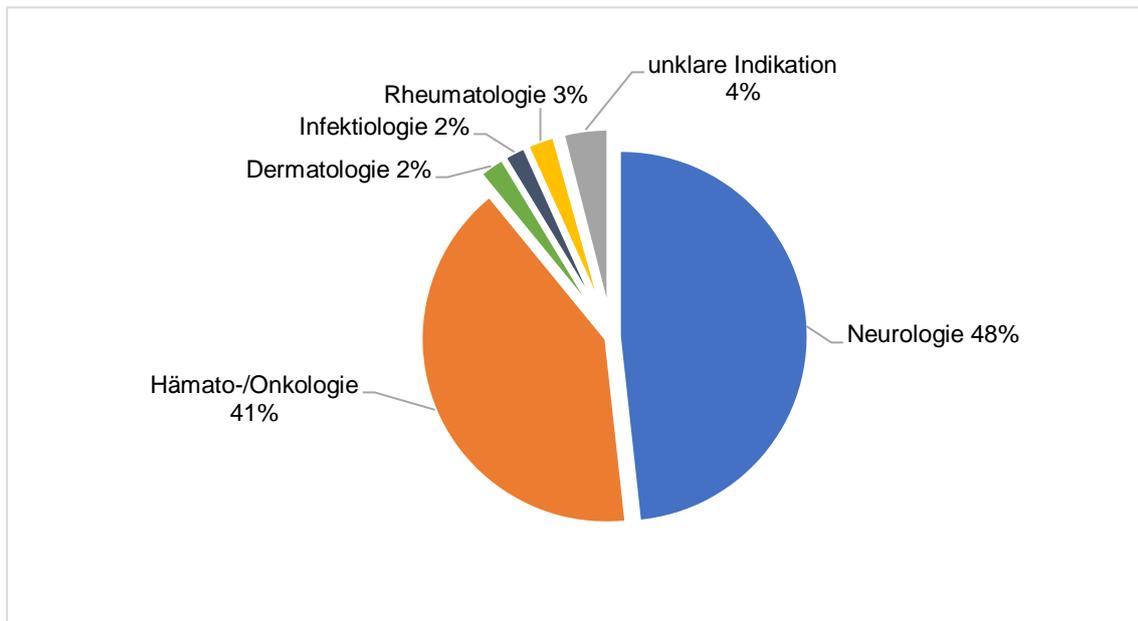


Abbildung 6: Verteilung nach Fachgebieten (insg. 579 Patienten)

### 3.1.2 Verbrauch nach Diagnosen und Fachgebieten

Bei 44 der untersuchten 579 Patienten (=7,6%) waren weder in den Apothekendaten noch in den Arztbriefen Informationen über die verabreichte IVIG-Dosis zu finden. Mögliche Gründe hierfür sind der eingeschränkte Zugriff auf Behandlungsdetails intensivstationärer Patienten sowie eine Umstellung der Medikamenten-Software innerhalb der untersuchten Zeitperiode.

Bei 14 dieser Patienten war dabei nicht ersichtlich, welche Diagnose zur IVIG-Therapie führte, die restlichen 30 ließen sich einer Diagnose zuordnen. Tabelle 4 zeigt die Indikationen der 44 Patienten, die in die anschließende Verbrauchstatistik nicht eingeschlossen werden konnten.

*Tabelle 4: Patienten ohne ersichtliche Dosis*

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
unklare Indikation	14
ITP	7
Transplantatabstoßung	6
Hypogammaglobulinämie, sekundär	5
Infekt	3
Autoimmunenenzephalitis	2
ARDS	1
Hämophagozytose-Syndrom	1
GvHD-Prophylaxe vor Stammzelltransplantation bei Leukämie	1
Myasthenia gravis	1
Myopathien und Myositis	1
Plexusneuritis	1
Stevens-Johnson Syndrom	1
<b>Gesamt</b>	<b>44</b>

Die verbliebenen 535 Patienten erhielten insgesamt 183.762 g Immunglobuline, was gemittelt über den erfassten Zeitraum einen jährlichen Verbrauch von 24.041 g ergibt. Zusätzlich zu den oben erwähnten 44 Patienten ohne erfasste Dosis muss dabei berücksichtigt werden, dass Patienten, die erstmalig nach dem 12.06.2015 IVIG erhielten, nicht im Patientenkollektiv eingeschlossen waren. Im Zeitraum zwischen dem 13.06.2015 und 30.09.2016 wurde dadurch ein Teil der IVIG-Behandlungen nicht miterfasst.

Pro Patient wurden im Mittel 336,8 g IVIG (SD 329,5) verteilt auf 3,7 IVIG-Zyklen (SD 3,2) verabreicht.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der erfassten IVIG-Mengen dargestellt. Es zeigt sich, wie stark der IVIG-Verbrauch eines Patienten von der Diagnose abhängt, die als Indikation gestellt wurde.

Tabelle 5: Verabreichte IVIG-Mengen je Diagnose und Fachgebiet

Fachgebiet	Diagnose	IVIG-Menge in g je Diagnose	in %	IVIG-Menge in g je Fachgebiet	in %
<b>Dermatologie</b>	Pyoderma gangraenosum	7.768	4,2%	<b>8.848</b>	<b>4,8%</b>
	Nekrotisierende Faszitis	450	0,2%		
	Immunadsorptionsbehandlung Pemphigus vulgaris	360	0,2%		
	Immunadsorptionsbehandlung Bullöses Pemphigoid	240	0,1%		
	Herpes zoster	30	0,0%		
<b>Hämatologie/ Onkologie</b>	Transplantatabstoßung	7.440	4,0%	<b>22.100</b>	<b>12,0%</b>
	ITP	7.108	3,9%		
	GvHD-Prophylaxe vor Stammzelltransplantation bei Leukämie	3.830	2,1%		
	Hypogammaglobulinämie, sekundär	1.756	1,0%		
	Immunadsorptionsbehandlung Transplantation	1.096	0,6%		
	Hypogammaglobulinämie, primär	490	0,3%		
	Hämophilie B	210	0,1%		
	Autoimmunhämolytische Anämie	120	0,1%		
	Hämophagozytose-Syndrom	50	0,0%		
	<b>Infektiologie</b>	Infekt	300		
	Parvovirus-B19-Infektion	60	0,0%		
<b>Neurologie</b>	CIDP	55.190	30,0%	<b>147.015</b>	<b>80,0%</b>
	Paraproteinämische PNP	21.695	11,8%		
	MMN	16.470	9,0%		
	Myositis	15.170	8,3%		
	Myasthenia gravis	14.670	8,0%		
	GBS	10.325	5,6%		
	Autoimmunenzephalitis	8.775	4,8%		
	Lambert-Eaton-Syndrom	2.415	1,3%		
	Susac-Syndrom	900	0,5%		
	Mononeuritis multiplex	440	0,2%		
	Optikusneuritis	390	0,2%		
	Neuropathie unklarer Genese	300	0,2%		
	Plexusneuritis	275	0,1%		
<b>Pneumologie</b>	ARDS	150	0,1%	<b>150</b>	<b>0,1%</b>
<b>Rheumatologie</b>	Vaskulitis	3.085	1,7%	<b>4.495</b>	<b>2,4%</b>
	Polyarteriitis nodosa	1.010	0,5%		
	unklare Autoimmunerkrankung	270	0,1%		
	Lupus, systemisch	110	0,1%		
	Goodpasture-Syndrom	20	0,0%		
<b>unklare Indikation</b>		795	0,4%	<b>795</b>	<b>0,4%</b>
<b>Gesamtverbrauch</b>		<b>183.762</b>	<b>100%</b>	<b>183.762</b>	<b>100%</b>

In Abbildung 7 ist grafisch der anteilige Verbrauch der einzelnen Diagnosen aufgeführt. CIDP, MMN und paraproteinämische Polyneuropathien als chronische Immunneuropathien nehmen als die drei größten Verbraucher bereits mehr als die Hälfte der insgesamt verabreichten IVIG in Anspruch. Auch Platz 4-7 (Myopathien und Myositiden, Myasthenia gravis, Guillan-Barré-Syndrom, Autoimmunenzephalitiden) sind der Neurologie zuzuordnen.

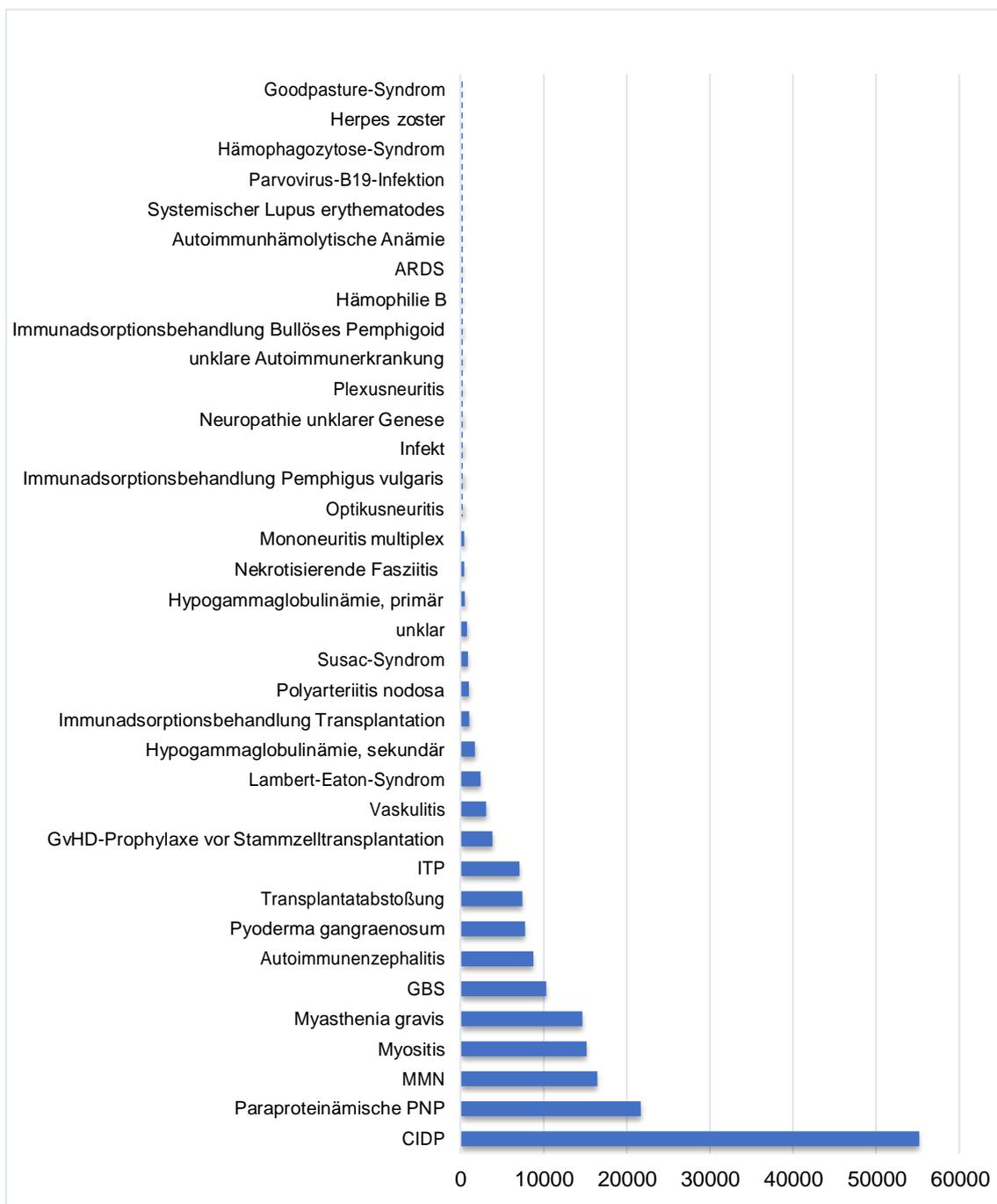


Abbildung 7: Verbrauch der verschiedenen Diagnosen in g (insg. 183.762 g)

Dies führt dazu, dass die Neurologie unter Berücksichtigung der verabreichten IVIG-Mengen mit ca. 147 kg IVIG mit großem Abstand an erster Stelle aller Fachgebiete steht (Abbildung 8). Danach folgen die Hämato/-Onkologie mit 22,1 kg IVIG, die Dermatologie mit 8,8 kg sowie die Rheumatologie mit 4,5 kg. Bezüglich letzterer ist jedoch zu erwähnen, dass für Vaskulitiden innerhalb der Rheumatologie am meisten IVIG verabreicht wurde und somit eine Schnittmenge zur Neurologie besteht, da häufig in diesen Fällen eine vaskulitische Polyneuropathie begleitend oder sogar indikationsgebend für die IVIG-Therapie war.

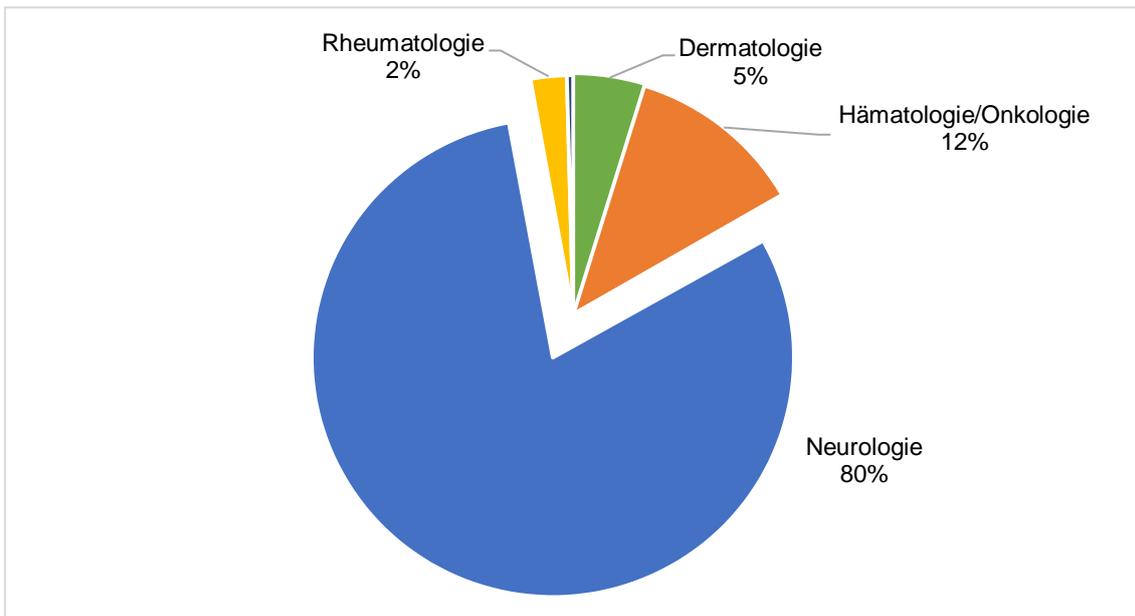


Abbildung 8: Verbrauch je Fachgebiet (insg. 183.762 g)

### 3.1.3 Off-label- und on-label-Indikationen

Primäre Hypogammaglobulinämie, ITP, GBS, CIDP und MMN sind Diagnosen, für die in Deutschland zum Zeitpunkt der Erhebung eine Arzneimittelzulassung bestand. Für sekundäre Hypogammaglobulinämien sind IVIG nur zugelassen, wenn sie durch eine CLL, ein Multiples Myelom oder nach einer Stammzelltransplantation entstanden sind. (BfArM 2019a)

Dies trifft in dieser Erhebung lediglich auf 31 der 70 Patienten mit sekundärer Hypogammaglobulinämie zu (17 mit CLL, 14 mit multipltem Myelom). Bei den restlichen 39 Patienten bestand eine Hypogammaglobulinämie durch B-Zell-Lymphom (17 Patienten), AML (7 Patienten), Immunsuppressiva (4 Patienten), Myelofibrose, MDS, (je 3 Patienten), CML (2 Patienten), ALL, Amyloidose oder Eiweißverlustsyndrom (je 1 Patient). Die IVIG-Gaben für diese 39 Patienten wurden daher als off-label-Einsatz gewertet.

Insgesamt haben 57% aller untersuchten Patienten eine Diagnose, bei der IVIG off-label eingesetzt wurde. Unter Berücksichtigung des Verbrauchs entfallen 50,73% auf off-label-Diagnosen, die Verteilung ist Tabelle 6 zu entnehmen. Unter den hier aufgeführten Patienten mit der Diagnose „Vaskulitis“ ist kein Patient mit der zugelassenen Diagnose „Kawasaki-Syndrom“. Die Patientengruppe mit der Diagnose „Infekt“ umfasst keine im Rahmen einer HIV-Infektion oder CLL entstandenen Infektionen, diese wären ebenso on-label-Diagnosen.

Wie unter 1.1 erwähnt, ist im Februar 2020 erstmalig eine europäische Zulassung für akute Exazerbationen einer Myasthenia gravis erteilt worden (BfArM 2020, Grifols 2020). Wenn man davon ausgeht, dass alle Myasthenie-Patienten unserer Studie schwere Exazerbationen aufwiesen und deren IVIG-Behandlungen retrospektiv als on-label klassifizieren würde, betrüge der off-label-Anteil unter Berücksichtigung dieses Umstandes nur noch 42,75% des Gesamtverbrauchs.

Tabelle 6: Off-label Diagnosen - verabreichte IVIG-Mengen und Anteil am Gesamtverbrauch

Indikation für IVIG	IVIG-Menge in g je Diagnose	Anteil am Gesamtverbrauch
Paraproteinämische PNP	21.695	11,81%
Myopathien und Myositis	15.170	8,26%
Myasthenia gravis	14.670	7,98%
Autoimmunenkephalitis	8.775	4,78%
Pyoderma gangraenosum	7.768	4,23%
Transplantatabstoßung	7.440	4,05%
Leukämien, GvHD	3.830	2,08%
Vaskulitis, off-label	3.085	1,68%
Lambert-Eaton-Syndrom	2.415	1,31%
Immunadsorptionsbehandlung Transplantation	1.096	0,60%
Polyarteriitis nodosa	1010	0,55%
Susac-Syndrom	900	0,49%
Hypogammaglobulinämie, sekundär, off-label	805	0,44%
unklare Indikation	795	0,43%
Nekrotisierende Faszitis	450	0,24%
Mononeuritis multiplex	440	0,24%
Optikusneuritis	390	0,21%
Immunadsorptionsbehandlung Pemphigus vulgaris	360	0,20%
Infekt, off-label	300	0,16%
Plexusneuritis	275	0,15%
unklare Autoimmunerkrankung	270	0,15%
Immunadsorptionsbehandlung Bullöses Pemphigoid	240	0,13%
Hämophilie B	210	0,11%
Neuropathie unklarer Genese	210	0,11%
ARDS	150	0,08%
Autoimmunhämolytische Anämie	120	0,07%
Lupus, systemisch	110	0,06%
Meningeosis carcinomatosa	90	0,05%
Parvovirus-B19-Infektion	60	0,03%
Hämophagozytose-Syndrom	50	0,03%
Herpes zoster	30	0,02%
Goodpasture-Syndrom	20	0,01%
<b>Gesamt</b>	<b>93.228</b>	<b>50,73%</b>

## **3.2 Zweiter Teil – CIDP-Patienten**

Aufgrund der unter 2.3 dargestellten Ausschlusskriterien verblieben von 60 Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose CIDP 26 Patienten für die weitergehende Analyse. 19 dieser 26 Patienten waren männlich und 7 weiblich (73% zu 27%). Sie waren bei ihrer ersten erhaltenen IVIG-Therapie durchschnittlich 60,04 Jahre alt (SD 13,30). Der Body-Mass-Index betrug im Mittel 25,42 kg/m<sup>2</sup> (SD 4,21 kg/m<sup>2</sup>).

Zwischen den zwei miteinander verglichenen elektrophysiologischen Untersuchungen lagen durchschnittlich 119,2 Wochen (SD 88,5), in denen im Mittel 15,8 Therapiezyklen (SD 15,3) erfolgten. Es wurden durchschnittlich 3,65 Nerven (SD 1,27) in beiden elektrophysiologischen Untersuchungen getestet, sodass diese miteinander verglichen werden konnten.

### **3.2.1 Subjektiver Profit**

Von den 26 untersuchten Patienten konnten 6 unter IVIG-Therapie keinen oder kaum subjektiven Profit feststellen (Non-Profit-Gruppe). 3 dieser 6 Patienten erhielten zuvor oder im Verlauf eine Kortisontherapie, 1 davon zusätzlich Azathioprin.

20 Patienten profitierten subjektiv von IVIG (Profit-Gruppe). Davon erhielten 4 Patienten mindestens eine der folgenden zusätzlichen Therapien: Plasmapherese, Azathioprin, Rituximab, Prednisolon, Ciclosporin A, Methotrexat.

16 Patienten profitierten subjektiv von IVIG, ohne zusätzliche Therapien zu benötigen. 3 dieser Patienten profitierten derart, dass ihre Therapie nach durchschnittlich 10,33 IVIG-Zyklen (SD 4,50) beendet werden konnte.

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter (Non-Profit: 57,83 Jahre; Profit: 60,70 Jahre;  $p=0,659$ ) und Body-Maß-Index (Non-Profit: 25,39 kg/m<sup>2</sup>; Profit: 25,43 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,982$ ). Auch die durchschnittliche Anzahl der elektrophysiologisch getesteten Nerven war in beiden Gruppen nahezu identisch (Non-Profit: 3,5; Profit: 3,7;  $p=0,747$ ).

Männliches Geschlecht (5/6 Non-Profit-Patienten, 14/20 Profit-Patienten) bedeutet in diesem Patientengut ein relatives Risiko von 1,84, subjektiv nicht auf die IVIG-Therapie anzusprechen. Statistisch ist dieses Risiko nicht signifikant (95%-KI 0,26 bis 13,14).

Die durchschnittliche Zahl der erhaltenen IVIG-Zyklen war in der Profit-Gruppe (19 Zyklen) deutlich höher als bei den subjektiv nicht-profitierenden Patienten, deren Therapie im Mittel bereits nach 5 Zyklen beendet wurde. Am höchsten war die Zyklenzahl unter den 4 Patienten, die zusätzlich andere Therapien erhielten (34,75 Zyklen).

Tabelle 7: CIDP-Patienten nach subjektivem Profit; Px=Patienten, ø=Mittelwert/Durchschnitt, SD=Standardabweichung

Subjektiver Profit	Px	ø getestete Nerven (SD)	Ø IVIG Zyklen (SD)	ø Wochen zwischen den EP (SD)
nein	6	3,5 (1,12)	5 (3,37)	62 (32,85)
ja	20	3,7 (1,31)	19 (16,02)	136,35 (92,69)
davon: mit Zusatztherapie	4	3,25 (0,83)	34,75 (21,13)	200 (114,98)
ohne Zusatztherapie	13	3,92 (1,49)	16,15 (12,28)	125,42 (83,07)
in Remission	3	3,33 (0,47)	10,33 (4,50)	98,86 (49,16)

### 3.2.2 Elektrophysiologie: Demyelinisierende Schädigungen

Bei 16 von 26 Patienten konnte in der zweiten elektrophysiologischen Untersuchung (EP 2) im Vergleich zur ersten (EP 1) eine Abnahme demyelinisierender Schädigungen verzeichnet werden. 4 Patienten zeigten eine unveränderte und 6 Patienten eine zunehmende Anzahl an Schädigungen.

### 3.2.3 Vergleich von subjektivem und elektrophysiologischem Profit

13 der subjektiv profitierenden Patienten (65%) hatten in der zweiten Untersuchung weniger demyelinisierende Schädigungen als zuvor. 3 Patienten (15%) hatten identisch viele und 4 Patienten (20%) mehr nachweisbare demyelinisierende Schädigungen als in der ersten elektrophysiologischen Untersuchung.

In der Gruppe der Non-Profit-Patienten hatten 3 (50%) weniger DS in EP 2 als in EP 1, wobei einer dieser Patienten in EP 2 nur aufgrund nicht mehr ableitbarer Nervenamplituden keine DS mehr vorzuweisen hatte. 1 Patient (17%) der Non-Profit-Gruppe hatte keine Veränderung und 2 Patienten (33%) eine Zunahme der Anzahl an DS.

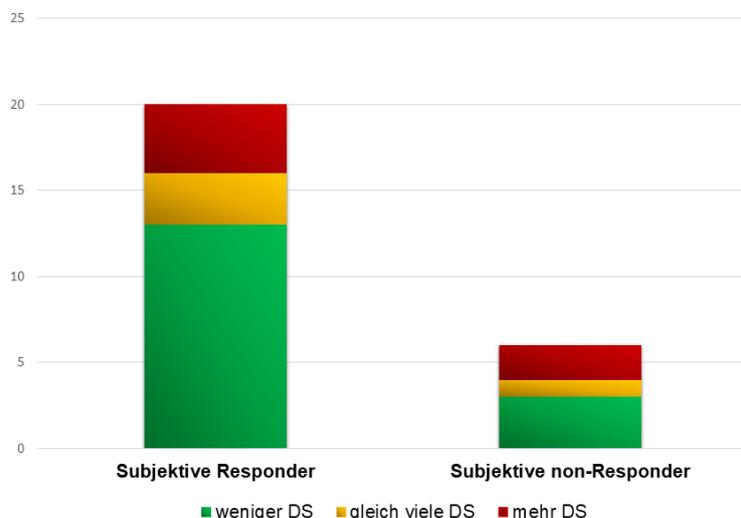


Abbildung 9: Elektrophysiologisches Therapieansprechen in Form der Anzahl demyelinisierender Schädigungen (DS) in EP 2 im Vergleich zu EP 1

In der Profit-Gruppe waren in EP 2 durchschnittlich 1,4 weniger DS nachweisbar als in EP 1 (-38%), in der Non-Profit-Gruppe nur 0,17 (-14%). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,138$ ).

*Tabelle 8: Demyelinisierende Schädigungen (DS) nach subjektivem Profit; EP = Elektrophysiologische Untersuchung,  $\bar{x}$ =Mittelwert/Durchschnitt, SD=Standardabweichung*

<b>Subjektiver Profit</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>
Anzahl Patienten	6	20
Männer (%)	5 (83%)	14 (70%)
$\bar{x}$ Alter (SD)	57,83 (10,17)	60,70 (14,03)
Anzahl DS insgesamt in EP 1	7	73
$\bar{x}$ DS in EP 1 je Patient (SD)	1,17 (1,07)	3,65 (3,07)
Anzahl DS insgesamt in EP 2	6	45
$\bar{x}$ DS in EP 2 je Patient (SD)	1 (0,82)	2,25 (2,21)
Veränderung DS insgesamt	-1	-28
$\bar{x}$ Veränderung DS je Patient (SD)	-0,17 (1,34)	-1,4 (2,15)

Betrachtet man die verschiedenen Arten demyelinisierender Schädigungen, zeigt sich in der kleinen Stichprobe der Non-Profit-Gruppe ein uneinheitliches Bild. In der größeren Stichprobe, der Profit-Gruppe, nahm die Zahl jeder Art von DS ab. Auffallend ist hier der große Rückgang an gefundenen Leitungsblöcken in der zweiten elektrophysiologischen Untersuchung (-73%).

*Tabelle 9: Arten von demyelinisierenden Schädigungen; DML - verlängerte Distale Motorische Latenz; LB=Leitungsblock; NLG - verringerte Nervenleitungsgeschwindigkeit; F-Welle - F-Wellen-Abnormalitäten*

<b>Subjektiver Profit</b>		<b>DML</b>	<b>LB</b>	<b>NLG</b>	<b>F-Welle</b>	<b>Gesamt</b>
nein	EP 1	1	1	2	3	7
	EP 2	1	2	1	2	6
ja	EP 1	15	15	19	24	73
	EP 2	9	4	16	16	45

Neue demyelinisierende Schädigungen in EP 2, die in EP 1 noch fehlten, waren bei 67% der Non-Profit-Patienten und bei 25% der Profit Patienten nachweisbar. Das relative Risiko eines subjektiv nicht-profitierenden Patienten gegenüber einem subjektiv profitierenden Patienten, bis zum EP 2 mindestens eine neue demyelinisierende Schädigung zu entwickeln, betrug 2,67 und ist statistisch signifikant (95%-Konfidenzintervall von 1,03 bis 6,87).

Tabelle 10: Neue demyelinisierende Schädigungen (DS) in EP 2

Neue DS	Non-Profit	Profit
0	2	15
1	3	4
2	1	1
Patienten mit neuer DS	4/6 (67%)	5/20 (25%)

### 3.2.4 Atypische CIDP vs. typische CIDP

Insgesamt hatten 8 der 26 Patienten die Diagnose einer atypischen CIDP (3x MADSAM, 3x rein motorische CIDP, 2x nicht näher spezifizierte atypische CIDP).

Bei den Non-Profit-Patienten lag bei 50% eine atypische CIDP-Form vor, während von den profitierenden Patienten nur 25% eine atypische Form aufwiesen. Das relative Risiko, mit atypischer Form subjektiv nicht auf IVIG anzusprechen, betrug 2,25 und ist in dieser Untersuchung statistisch nicht signifikant (95%-Konfidenzintervall 0,57 bis 8,82).

### 3.2.5 Elektrophysiologie: EFNS/PNS-Kriterien

Insgesamt erfüllten 5 Patienten keine der vier analysierten elektrophysiologischen EFNS/PNS-Kriterien, obwohl eine CIDP als (Verdachts-)Diagnose gestellt wurde.

Von den 6 Patienten, die subjektiv nicht profitierten, erfüllte nur ein einziger Patient (16,7%) in der ersten elektrophysiologischen Untersuchung die EFNS/PNS-Kriterien für die Diagnose CIDP. Bei drei Patienten ergab die Untersuchung eine „mögliche CIDP“ und bei den restlichen zwei Patienten (33%) lag nach den vier ausgewerteten elektrophysiologischen EFNS/PNS-Kriterien keine CIDP vor.

Bei den 20 Patienten, die (mit oder ohne Zusatztherapie) subjektiv von IVIG profitierten, erfüllten dagegen 12 (60%) die elektrophysiologischen EFNS/PNS-Kriterien vollständig und 5 (25%) teilweise („mögliche CIDP“). 3 Patienten (15%) hatten in der ersten elektrophysiologischen Untersuchung keine der vier ausgewerteten EFNS/PNS-Kriterien erfüllt.

Nicht erfüllte EFNS/PNS-Kriterien in der ersten elektrophysiologischen Untersuchung stellten im untersuchten Patientengut jedoch lediglich einen Risikofaktor ohne statistische Relevanz dar (Relatives Risiko 2,1; 95%-Konfidenzintervall 0,52 bis 8,42).

Betrachtet man bereits nur teilweise erfüllte Kriterien als Risikofaktor, ergibt sich ein relatives Risiko von 5 (nicht oder nur teilweise erfüllte EFNS/PNS-Kriterien vs. vollständig erfüllte Kriterien), erneut ohne statistische Signifikanz (95%-Konfidenzintervall 0,67 bis 37,12).

### **3.2.6 Elektrophysiologie: Anzahl initialer demyelinisierender Schädigungen und Therapieerfolg**

Die Anzahl der initialen demyelinisierenden Schädigungen (DS in EP 1) war in der Gruppe der subjektiv profitierenden Patienten signifikant höher als in der Gruppe der Non-Profit Patienten (3,65 vs. 1,17;  $p=0,008$ ).

### **3.2.7 Elektrophysiologie: Axonale Schädigung**

Die 26 untersuchten Patienten erreichten in EP 1 Amplituden, die im Mittel 59% des UGN betragen. Zwischen Non-Profit-Gruppe (Mittelwert 59%, SD 35%) und Profit-Gruppe (Mittelwert 59%, SD 27%) gab es keine relevanten Unterschiede ( $p=0,968$ ).

Der Vergleich von EP 2 mit EP 1 ergab eine Zunahme der Amplituden in der Profit-Gruppe von durchschnittlich 27% gegenüber einer Abnahme der Amplitude in der Non-Profit-Gruppe von 14%. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,244$ ).

### 3.3 Dritter Teil – Nebenwirkungen

115 Patienten wurden für jeden erhaltenen IVIG-Zyklus auf aufgetretene Nebenwirkungen untersucht (insgesamt 1136 Zyklen). Zwei Drittel dieser Patienten hatten nie Nebenwirkungen, ein Drittel mindestens einmalig (Abbildung 10).

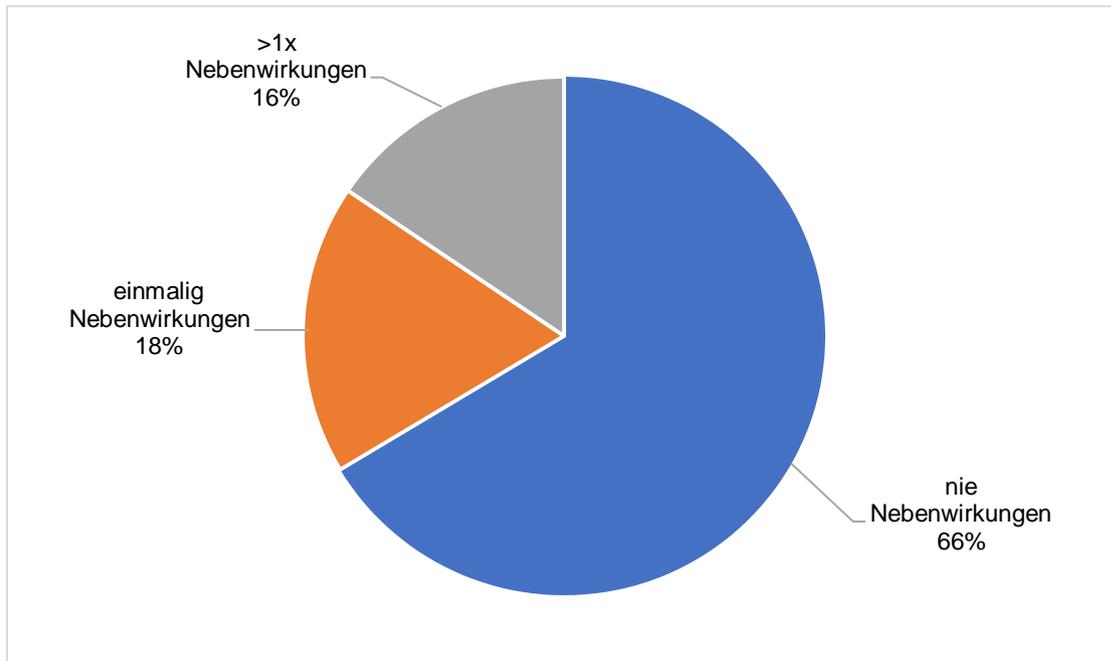


Abbildung 10: Nebenwirkungen je Patient (115 Patienten)

Bei insgesamt 1136 untersuchten IVIG-Zyklen blieben in 93,5% Nebenwirkungen aus, wobei in 3,1% der Fälle eine präventive Kortisonbehandlung durchgeführt wurde. In 6,5% der Zyklen kam es zu Nebenwirkungen, in 0,4% trotz präventiver Kortisonbehandlung (Abbildung 11).

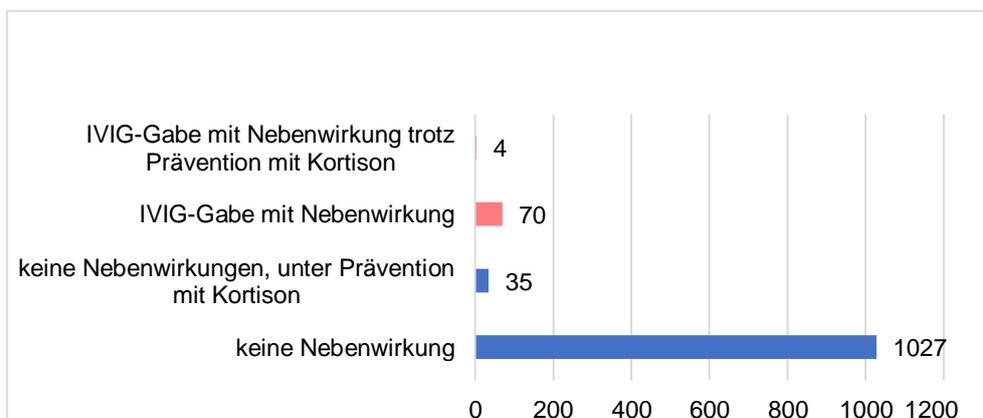


Abbildung 11: Nebenwirkung bei IVIG-Gabe (Insgesamt 1136 IVIG-Zyklen)

Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, unspezifisches Schwächegefühl, Hautreaktionen, Schüttelfrost, Fieber und Übelkeit. Nicht selten traten mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auf. Die meisten Nebenwirkungen waren milde und transient, aber es wurden auch einige schwerwiegendere Nebenwirkungen beobachtet. In zwei Fällen kam es im Rahmen der IVIG-Infusionen zu Laborwerterhöhungen von Troponin und Transaminasen, in einem Fall davon zusätzlich zu Dyspnoe und Tachykardien. Die weitere Diagnostik ergab die Diagnose einer hypertensiven Entgleisung bei vorbekannter KHK und Kardiomyopathie. In einem anderen Fall kam es unter der IVIG-Therapie zu einem Herzinfarkt (NSTEMI), der im Verlauf zum Tod des Patienten führte.

*Tabelle 11: Art und Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkung*

<b>Art der Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Kopfschmerzen	16%
Schwäche-/Grippegefühl	14%
Hautreaktion	11%
Schüttelfrost	9%
Fieber	7%
Übelkeit	7%
Juckreiz	5%
Allergische Reaktion	5%
Gastrointestinale Beschwerden	4%
Lokale Reizung/Infektion Injektionsstelle	4%
Schweregefühl in den Extremitäten	3%
Troponinerhöhung	3%
Dyspnoe	2%
Flush	2%
Transaminasenerhöhung	2%
Brustenge	1%
Heiserkeit	1%
Hitzewallungen	1%
Husten	1%
Hyperglykämie	1%
Hypertensive Entgleisung	1%
Myokardinfarkt (NSTEMI) mit Todesfolge	1%
Rückenschmerzen	1%
Tachykardie	1%
<b>Gesamt</b>	<b>100% (n=103)</b>

In den meisten Fällen konnten die IVIG-Infusionen trotz der aufgetretenen Nebenwirkung ohne weitere Maßnahmen fortgeführt werden. In 14% der Fälle wurde die Infusion ersatzlos abgebrochen, in 4% das Präparat gewechselt und in 3% mit Kortison behandelt (Abbildung 12).

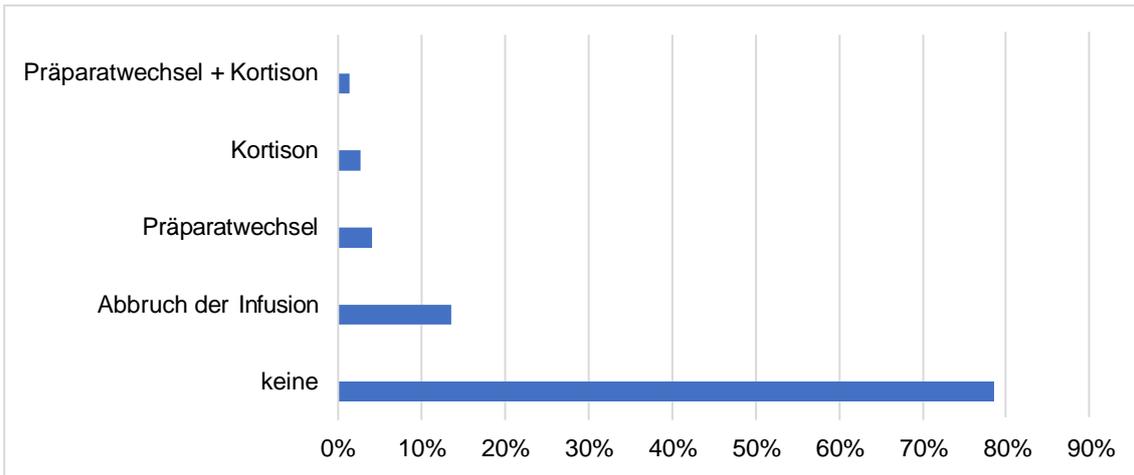


Abbildung 12: Direkte Konsequenz nach Nebenwirkung (im Aufenthalt)

Wesentlich häufiger wurden für den nächsten Aufenthalt Konsequenzen gezogen. Hier kam es in 24% der Fälle zu einem Präparatwechsel, in 4% zu einer präventiven Kortisonbehandlung und in 3% zu einer Kombination dieser beiden Maßnahmen. In 8% der Fälle wurde die IVIG-Behandlung aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen grundsätzlich nicht weitergeführt, in 4% wurde sie aus anderen Gründen abgebrochen (Abbildung 13).

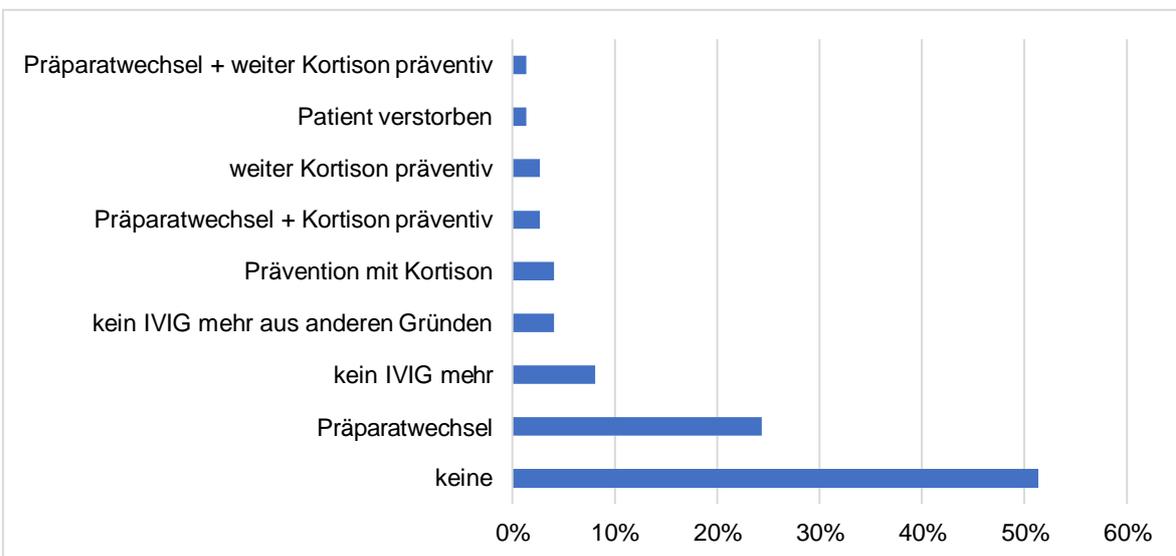


Abbildung 13: Konsequenz nach Nebenwirkung (beim nächsten Aufenthalt)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Verbrauchsstatistik und off-label-Einsatz**

Die Ergebnisse der quantitativen Erhebung aller IVIG-Verabreichungen ähneln denen aus Erhebungen anderer Länder. Auffallend ist jedoch ein mit 80% besonders hoher Verbrauch der Neurologie und ein mit 12% verhältnismäßig geringer Verbrauch der Hämato-/Onkologie. In der bereits erwähnten Studie von Robert und Hotchko fielen in den USA im Jahr 2012 jeweils etwa 40% auf die Neurologie und die Hämato-/Onkologie. Alleine primäre und sekundäre Hypogammaglobulinämien sind hier für 28,6% des gesamten Verbrauchs verantwortlich (Robert und Hotchko 2015), während am UKE im erfassten Zeitraum nur 1,3% des Verbrauchs auf diese Diagnosen zurückfallen.

Eine Ursache für diese große Differenz könnte sein, dass die subkutane Anwendung von Immunglobulinen an Beliebtheit gewinnt und ambulant durchgeführt werden kann (Berger 2011), was insbesondere sinnvoll ist bei Patienten, die in regelmäßigen Abständen unveränderte Dosen benötigen. Dies wiederum trifft häufig auf Patienten zu, die Immunglobuline als Substitutionstherapie erhalten, also hämatologische Patienten mit Hypogammaglobulinämien. In dieser Erhebung wurden jedoch ausschließlich stationär verabreichte Immunglobuline berücksichtigt, was den im Vergleich auffallend niedrigen IVIG-Verbrauch von Hypogammaglobulinämien begründen und damit auch zu einer Überrepräsentation der Neurologie beitragen kann.

Die Neurologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ist außerdem ein überregionales neurologisches Zentrum und bindet viele Patienten mit seltenen Erkrankungen. Da viele der neurologischen IVIG-Indikationen eher seltene Erkrankungen sind, könnte dies bezüglich des hohen Verbrauchs neurologischer Diagnosen eine zusätzliche Rolle spielen.

Off-label-Diagnosen nehmen in dieser Studie ca. 50% des Verbrauchs in Anspruch, bzw. knapp 43% unter Berücksichtigung der kürzlich erfolgten Zulassung für Myasthenia gravis. Im Folgenden soll anhand der Studienlage und offiziellen Empfehlungen erörtert werden, inwieweit der IVIG-Einsatz bei den off-label-Diagnosen mit dem größten Verbrauch gerechtfertigt ist (siehe Tabelle 6, S. 29).

#### **Paraproteinämische PNP**

Polyneuropathien werden als paraproteinämisch bezeichnet, wenn sie in Verbindung mit erhöhten Werten eines abnormen, monoklonalen Immunglobulins, auch Paraprotein bezeichnet, auftreten. Diese Paraproteine können als IgG, IgM, IgA, IgD oder IgE und in kappa- oder lambda-Leichtkettenform vorkommen. Etwa 10% aller Patienten mit chronischer sensomotorischer Neuropathie ohne erkennbare Ursache weisen derartige

Paraproteine auf. Paraproteinämische Polyneuropathien erfüllen in vielen Fällen die Kriterien einer CIDP, sodass nicht selten auch die parallele Diagnose einer CIDP gestellt wird.

Obwohl eine Paraproteinämie im Rahmen vieler hämatologischer Erkrankungen vorkommen kann, wie z.B. beim Multiplen Myelom, bei Lymphomen und bei Amyloidose, ist sie am häufigsten Ausdruck einer MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) (Rison und Beydoun 2016).

Ist eine Malignität für die Paraproteinämie verantwortlich, sollte die Behandlung dieser stets vorrangige Priorität besitzen. Eine Kausalität zwischen der Paraproteinämie und der PNP ist allerdings keinesfalls automatisch gegeben. Bei IgM-Paraprotein gilt diese Kausalität als wahrscheinlicher als bei IgA- und IgG-Paraprotein und ist insbesondere bei Vorliegen von anti-MAG-Antikörpern mit einem schlechteren Ansprechen der Neuropathie auf Immunglobuline und andere Therapien verbunden. (Lunn und Nobile-Orazio 2016, Rajabally 2011, Sommer et al. 2018)

Trotzdem wird in allen Fällen, in denen die paraproteinämische Polyneuropathie demyelinisierender Art ist, in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) eine IVIG-Behandlung empfohlen (Sommer et al. 2018). In unserer Erhebung spiegeln sich diese evidenzbasierten Empfehlungen in einem hohen IVIG-Verbrauch paraproteinämischer Polyneuropathien wider.

Die zur CIDP dargelegten Überlegungen hinsichtlich einer rationalen IVIG-Therapie sind wegen der Überschneidungen der beiden Diagnosen prinzipiell auf paraproteinämische PNP übertragbar.

## **Myositis**

Myositiden sind entzündliche Muskelerkrankungen. Die autoimmunen Formen lassen sich in vier Subgruppen einteilen: Einschlusskörpermyositis, Polymyositis, Dermatomyositis und Nekrotisierende Myositis (Dalakas 2015).

Die häufigsten Myositis-Formen in dieser Erhebung waren Polymyositis (7 Patienten) Einschlusskörpermyositis und Nekrotisierende Myositis (je 5 Patienten).

Die Studienlage für IVIG bei Myositiden weist auf eine Wirksamkeit bei Dermatomyositis, Polymyositis und Nekrotisierender Myositis hin, vor allem in schweren und therapieresistenten Fällen. Bei Einschlusskörpermyositis haben IVIG in kontrollierten Studien zwar keine Wirksamkeit gezeigt, allerdings können diese Patienten trotzdem von IVIG profitieren, insbesondere solche mit Dysphagie. Da eine Einschlusskörpermyositis sonst nur sehr begrenzt therapierbar ist, stellen IVIG auch hier eine wertvolle Therapieoption dar. (Barsotti und Lundberg 2018, Dalakas 2015)

Die DGN nennt IVIG in ihrer Leitlinie von 2015 als Erstlinientherapie bei Einschlusskörpermyositis und als Zweitlinientherapie bei Dermatomyositis, Polymyositis und Nekrotisierender Myositis (Wiendl et al. 2015). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfiehlt IVIG bei Dermatomyositis und Polymyositis als Add-On-Therapie in therapieresistenten Fällen (BfArM 2011b, BfArM 2019b). Diese Empfehlungen und die Studienlage rechtfertigen den hohen IVIG-Verbrauch der Myositiden.

### **Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis ist eine autoimmunologische Erkrankung, bei der Antikörper gegen Strukturen der neuromuskulären Endplatte, meist den Acetylcholinrezeptor, zu fluktuierender, belastungsabhängiger Muskelschwäche führen. Die Standardtherapien umfassen die symptomatische Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin und die Immunsuppression durch eine Kombination aus Kortisonpräparaten und Azathioprin. Auch Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Cyclosporine, Tacrolimus und Rituximab können eingesetzt werden. Bei Patienten mit assoziiertem Thymom sollte zudem eine Thymektomie durchgeführt werden. (Gilhus 2016)

IVIG kommen vor allem bei myasthenen Krisen zum Einsatz und sind hierfür eine der Therapien der ersten Wahl, bei milder und chronischer Form ist jedoch keine Wirksamkeit durch randomisierte kontrollierte Studien bewiesen (Gajdos et al. 2012). Entsprechend fällt auch das Fazit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte aus, Immunglobuline sollten demnach nur bei schwerer Exazerbation bzw. myasthener Krise und Versagen der Basistherapie eingesetzt werden (BfArM 2011a).

Im Februar 2020 wurde auf europäischer Ebene erstmalig eine Arzneimittelzulassung für IVIG bei myasthenen Krisen erteilt (BfArM 2020, Grifols 2020).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde in dieser Erhebung nicht erfasst, jedoch bündelt die Neurologie des UKE als Myasthenie-Zentrum viele dieser Patienten und es wird eine entsprechend hohe Anzahl an myasthenen Krisen behandelt.

### **Autoimmunenenzephalitis**

Zur Diagnose Autoimmunenenzephalitis wurden in dieser Erhebung insgesamt 23 Patienten gezählt, darunter 4 Patienten mit Stiff-Person-Syndrom, 4 mit Bickerstaff-Enzephalitis, 2 mit Anti-NMDA-Enzephalitis, 2 mit limbischer GAD-positiver Enzephalitis sowie 1 Patient mit Rasmussen-Enzephalitis. In den restlichen 10 Fällen lagen entweder eine Enzephalitis mit vermuteter autoimmuner Genese vor oder ungeklärte

neurologische Symptome, die im Verdacht standen, durch eine autoimmune Enzephalitis verursacht zu werden.

Eine durch randomisierte, kontrollierte Studien gesicherte Wirksamkeit für IVIG liegt nur beim Stiff-Person-Syndrom mit GAD-Antikörpern vor (Dalakas et al. 2001). Für die Rasmussen-Enzephalitis weisen einige mittelgroße Studien inklusive einer randomisierten Studie auf die Wirksamkeit von IVIG hin (Varadkar et al. 2014).

Bei Anti-NMDA-Enzephalitis, Bickerstaff- und Limbischer GAD-positiver Enzephalitis gelten IVIG als eine der Standardtherapien, auch wenn ihre Wirkung bisher nur wenig belegt ist (Fox et al. 2000, Gagnon und Savard 2016, Pavone et al. 2014, Titulaer et al. 2013).

Grundsätzlich ist damit ein IVIG-Einsatz bei allen genannten Subtypen von Autoimmunenzephalitiden gerechtfertigt.

### **Pyoderma gangraenosum**

Das Pyoderma gangraenosum ist eine nicht-infektiöse, ulzerierende Hauterkrankung, die sporadisch oder begleitend zu einer Grunderkrankung auftreten kann, z.B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Hepatitiden.

IVIG wurden unter anderem in zwei Fallserien erfolgreich beim Pyoderma gangraenosum eingesetzt (Quist und Kraas 2017) und gelten bei Versagen oder Nicht-Vertragen der Standardtherapien als sinnvolle Therapieoption (Cafardi und Sami 2014).

### **Transplantatabstoßung**

Zur Gruppe „Transplantatabstoßung“ wurden in dieser Untersuchung humorale Abstoßungen von Herz-, Leber-, Lunge- und Nierentransplantaten sowie die chronische Transplantatnephropathie/Transplantatglomerulopathie gezählt. Nierentransplantate stellten 29 der 37 Fälle dar.

Bei humoraler Transplantatabstoßung stellen IVIG, meist in Kombinationstherapie, eine etablierte Therapiemethode dar (Garces et al. 2017). Für Transplantatglomerulopathien wird eine ähnliche Vorgehensweise wie bei humoraler Transplantatabstoßung empfohlen, es liegen Hinweise für eine Wirksamkeit von IVIG vor (Filippone et al. 2018).

### **Zusammenfassung zum off-label-Einsatz**

Diese 6 diskutierten off-label-Diagnosen nehmen zusammen 41,11% des Gesamtverbrauchs in Anspruch. In Verbindung mit dem Verbrauch der on-label-Diagnosen (49,27%) zeigt sich somit, dass insgesamt über 90% der IVIG-Behandlungen am UKE grundsätzlich auf einer meist soliden Evidenzbasis für die jeweiligen Diagnosen erfolgen.

## 4.2 CIDP-Patienten

Subjektive Response war in unserer Studie lediglich mit einer statistisch nicht signifikant größeren objektiven Response (Abnahme an demyelinisierenden Schädigungen: -1,4 vs. -0,17) verbunden ( $p=0,13$ ). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei subjektiv fehlendem Profit ein höheres Risiko besteht, neue demyelinisierende Schädigungen in der zweiten elektrophysiologischen Untersuchung vorzuweisen (relatives Risiko 2,67; 95%-Konfidenzintervall von 1,03 bis 6,87). Unsere Ergebnisse bestätigen zusammengefasst die häufige Beobachtung, dass subjektiver und elektrophysiologischer Profit von der IVIG-Therapie nicht miteinander korrelieren müssen, in vielen Fällen jedoch miteinander einhergehen. Für die Verlaufsbeurteilung und Reevaluation der IVIG-Therapie sollten daher sowohl das klinische Ansprechen der Patienten als auch regelmäßige elektrophysiologische Kontrollen herangezogen werden.

Atypische CIDP-Formen (Relatives Risiko 2,25; 95%-Konfidenzintervall 0,57 bis 8,82) und nicht-erfüllte EFNS/PNS-Kriterien (Relatives Risiko 2,1; 95%-Konfidenzintervall 0,52 bis 8,42) stellen in dieser Untersuchung lediglich Risikofaktoren ohne statistische Signifikanz dar, was jedoch durch die kleine Patientengruppe begründet sein könnte. Der vorbeschriebene Einfluss initialer axonaler Schäden auf den Therapieerfolg (Iijima et al. 2005) konnte nicht bestätigt werden.

Hingegen wird der von Abraham et al. vorbeschriebene Einfluss eines höheren Ausmaßes an Demyelinisierung auf den Therapieerfolg (Abraham et al. 2015) durch unsere Ergebnisse bestätigt. Subjektiv profitierende Patienten hatten zu Therapiebeginn signifikant mehr demyelinisierende Schädigungen als subjektiv nicht-profitierende (3,65 vs. 1,17;  $p=0,008$ ).

Denkbar ist, dass das Ausmaß an Demyelinisierung in Form der Anzahl der erfüllten EFNS/PNS-Kriterien ein Parameter ist, der die tatsächliche Diagnose einer CIDP wahrscheinlicher macht und damit ein starkes Argument für eine IVIG-Therapie ist.

Eine entsprechende Anpassung der elektrophysiologischen Kriterien würde also vermutlich mit einer höheren Ansprechrate der Patienten einhergehen. Allerdings bestünde dann auch eine erhöhte Gefahr, potentielle Responder zu übersehen und diesen damit eine wirksame Therapie vorzuenthalten. (Cocito et al. 2006)

### Differentialdiagnose ALS

An dieser Stelle soll auf die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, auch Motoneuronenerkrankung) eingegangen werden. 15 Patienten erhielten IVIG, obwohl sich

später die Diagnose einer ALS herausstellte oder zumindest erheblicher Verdacht darauf bestand. ALS spricht der Studienlage zufolge nicht auf IVIG an (Khalid et al. 2017).

Diese 15 Patienten erhielten IVIG aufgrund der differentialdiagnostischen Überlegung, dass statt der Motoneuronerkrankung eine CIDP, MMN oder andere IVIG-sensible immunvermittelte Neuropathie vorliegen könnte. Daher wurden sie in der Aufstellung zu diesen Diagnosen gezählt und machen mit 15% einen nicht unerheblichen Anteil der Patientengruppe mit chronischen Immunneuropathien aus. Es kommt hier das Problem zum Vorschein, dass eine wahrscheinlich IVIG-resistente Erkrankung große Mengen des Produkts verbrauchen kann, in dieser Erhebung 6.245 g über 7,64 Jahre. Die Gründe für die Erwägung der oben genannten Differentialdiagnosen waren meist uneindeutige klinische Befunde in Verbindung mit demyelinisierenden Schädigungen in der elektrophysiologischen Untersuchung, insbesondere Leitungsblöcken. Demyelinisierungen kommen bei einer ALS gemäß ihrer Pathophysiologie jedoch nicht vor.

Einer dieser Patienten erhielt innerhalb von 14 Monaten insgesamt 12 IVIG-Zyklen unter dem Verdacht einer MMN bei einem vorhandenen Leitungsblock und einer F-Wellen-Latenz. Die Differentialdiagnose ALS wurde zwischenzeitlich diskutiert und nach dem 5. Zyklus gar für wahrscheinlicher als eine MMN gehalten. Der Patient profitierte aber subjektiv von IVIG und die Therapie wurde fortgesetzt. Es zeigte sich nun sogar eine temporäre Besserung in einer elektrophysiologischen Kontrolluntersuchung im Rahmen des 7. IVIG-Zyklus. Im weiteren Verlauf kam es jedoch zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung, die auch durch die zusätzliche Therapie mit Immunsuppressiva nicht einzudämmen war. Da auch bulbäre Symptome dazu kamen, wurde eine ALS nun wieder als wahrscheinlichere Diagnose angenommen. Der Patient verstarb schließlich während seines 12. IVIG Zyklus unerwartet bei zuvor stabilem Zustand.

Dieses Beispiel zeigt mehrere Faktoren auf, die die Unterscheidung zwischen einer ALS und einer demyelinisierenden Neuropathie erschweren können: demyelinisierende Befunde in der elektrophysiologischen Untersuchung, unvollständig erfüllte klinische ALS-Kriterien sowie subjektives und elektrophysiologisches Ansprechen auf die IVIG-Therapie.

Nishijima et al. haben diese Problematik 2012 in einer Fallstudie zweier Patienten diskutiert. Denkbar ist zwar theoretisch das gleichzeitige, unabhängige Vorliegen einer ALS und einer demyelinisierenden Neuropathie, angesichts der niedrigen Prävalenz beider Erkrankungen halten die Autoren dies jedoch für sehr unwahrscheinlich. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung seien in der Literatur erst zehn weitere Fälle beschrieben worden, bei denen eine ALS und eine demyelinisierende Neuropathie parallel existierten

bzw. zu existieren schienen. Obwohl diese Patienten in einigen Fällen auf die IVIG-Therapie ansprachen, wurde die Prognose dadurch nicht verbessert. (Nishijima et al. 2012)

Dies erinnert an die unter 1.4.3 erwähnte Untersuchung von Allen und Lewis, die bei 3 von 58 Patienten in der Nachbetrachtung statt einer CIDP eine ALS diagnostizierten und axonale Schäden generell als eine Hauptursache für falsche Schlussfolgerungen elektrophysiologischer Testungen einstufen, da sie einen demyelinisierenden Prozess vortäuschen können. (Allen und Lewis 2015).

Wenn der Verdacht auf eine ALS besteht, aber aufgrund von demyelinisierenden Befunden in der Elektrophysiologie trotzdem eine IVIG-Therapie diskutiert wird, sollte daher eine besonders kritische Beurteilung dieser Befunde erfolgen.

Zur besseren Differenzierung zwischen Demyelinisierung und axonaler Schädigung können Wiederholungen der elektrophysiologischen Untersuchung in zeitnahen Abständen beitragen, wie bereits Ahdab et al. beschrieben haben (Ahdab et al. 2013).

Zusammengefasst unterstreichen die Untersuchungen der CIDP-Patienten und die Analyse der ALS-Patienten die große Bedeutung einer genauen elektrophysiologischen Testung und deren exakte Interpretation. Je größer das elektrophysiologische Ausmaß an Demyelinisierung und je sicherer diese nicht durch axonale Schäden nur vorgetäuscht ist, desto wahrscheinlicher ist die tatsächliche Diagnose einer CIDP und desto wahrscheinlicher ist auch ein Ansprechen auf IVIG. Im Verlauf empfehlen sich regelmäßige Kontrollen der Elektrophysiologie und der Klinik, um non-Responder und möglicherweise falsch diagnostizierte Patienten rechtzeitig zu identifizieren.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Laut eines Reviews von 2013 zu den Nebenwirkungen von IVIG treten systemische Nebenwirkungen bei 20-40% der Patienten und bei 5-15% aller IVIG-Infusionen auf (Stiehm 2013).

CIDP-Patienten zeigen im Verhältnis dazu eine überdurchschnittlich hohe Nebenwirkungsrate (55% der Patienten, 18% der Infusionen) (Donofrio et al. 2010).

Wir beschränkten uns in unserer Untersuchung auf die Nebenwirkungen der Patienten mit CIDP oder anderer chronischer Immuneuropathie (n=115). Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zu der Studie von Donofrio et al. eine etwas geringere Nebenwirkungsrate (34% der Patienten, 6,5% der IVIG-Zyklen mit Nebenwirkung).

Möglich ist, dass dafür unvollständige Dokumentation im Rahmen unseres retrospektiven Studiendesigns verantwortlich ist, denn milde Nebenwirkungen ohne nötige Konsequenz wurden vermutlich nicht immer dokumentiert, wenn es sich nicht um die erste IVIG-Behandlung des Patienten handelte.

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter IVIG-Therapie auftreten können, zählen unter anderem aseptische Meningitis, Nierenversagen, Hämolyse und thromboembolische Ereignisse (Thromboembolic events, TEE) (Cherin et al. 2016).

TEE gelten gemeinhin als potentielle, seltene Nebenwirkung von IVIG, können aber angezweifelt werden, nachdem in einer Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien von Ammann et al. kein erhöhtes Risiko für TEE unter IVIG gegenüber Placebos festgestellt wurde (Ammann et al. 2016). Angesichts früherer publizierter Studien sollte insbesondere bei Risikopatienten aber weiterhin Vorsicht geboten sein (Ovanesov et al. 2017).

Funk et al. haben 2013 festgestellt, dass Unterschiede in den Aufbereitungsprozessen für höhere TEE-Raten verantwortlich sein können. Für Octagam®-Produkte aus dem Jahr 2010 konnten sie eine Verbindung zwischen einem laborchemisch erhöhten Koagulationspotenzial und höheren Thromboseraten unter den Patienten nachweisen. Nachdem der Hersteller den Herstellungsprozess daraufhin angepasst hatte, normalisierten sich sowohl die Thromboserate als auch die laborchemische Koagulationsneigung des Produkts. (Funk et al. 2013)

Keiner der von uns auf Nebenwirkungen untersuchten Patienten (n=115) erhielt Octagam®. Lediglich ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis trat unter IVIG-Therapie auf. Wenige Stunden nach einer IVIG-Infusion traten bei einem Patienten Brustschmerzen auf. Die Diagnostik ergab einen Myokardinfarkt, der im weiteren Verlauf zum Tod des Patienten führte. Gemessen an der Gesamtzahl der untersuchten IVIG-Zyklen bedeutet dies eine Inzidenz von 0,09%. Der Patient hatte eine bekannte koronare Herzkrankheit und bereits einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte, sodass er eindeutig als Risikopatient einzustufen ist.

Die anderen oben genannten schweren Nebenwirkungen wurden unter den 115 Patienten nicht beobachtet, abgesehen von einem einmalig dokumentierten Verdacht auf aseptische Meningitis. Allerdings waren Kopfschmerzen mit 16% die häufigste aller Nebenwirkungen und stellen eines der Hauptsymptome einer aseptischen Meningitis dar. Zudem trat gelegentlich begleitend Übelkeit auf. Denkbar ist deshalb, dass einige Fälle von aseptischer Meningitis auftraten, aufgrund eines milden klinischen Erscheinungsbildes aber keiner weiteren Diagnostik unterzogen und lediglich als Kopfschmerz (mit oder ohne begleitende Übelkeit) dokumentiert wurden.

#### **4.4 Grenzen dieser Arbeit**

Die verabreichten Dosen von 44 Patienten waren nicht zugänglich bzw. auffindbar und konnten somit nicht in die Verbrauchsstatistik einfließen. Da der Stichtag der Patientenidentifikation (12.06.2015) vor dem Ende des Erfassungszeitraums (30.09.2016) lag, sind Patienten nicht miterfasst, wenn ihre erste IVIG-Behandlung nach dem 12.06.2015 erfolgte. Zudem sind von einigen Patienten möglicherweise nicht alle Zyklen bis zum 30.09.2016 erfasst, da sich die Datenerhebung über mehrere Monate erstreckte. Der jährliche IVIG-Verbrauch am UKE liegt daher vermutlich etwas höher als die in dieser Studie ermittelten 24 kg.

Das analysierte Kollektiv der CIDP-Patienten besteht aus zwei ungleich großen Gruppen (6 vs. 20). Zwar berücksichtigen die verwendeten statistischen Tests diese ungleiche Stichprobengröße, jedoch wären die Ergebnisse durch eine größere, gleichere Verteilung von Profit- und Non-Profit-Patienten selbstverständlich aussagekräftiger.

Die analysierten elektrophysiologischen Testungen waren untersucherabhängig und aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keinem Studienprotokoll folgend. Gleiches gilt für den Zeitpunkt der Testungen, der bei manchen Erstuntersuchungen nach der ersten IVIG-Gabe lag. Es bestand eine große Varianz bei den zeitlichen Abständen zwischen der ersten und zweiten von uns ausgewerteten Untersuchung. Für eine qualitativ hochwertigere Auswertung wäre ein prospektives Studiendesign geeigneter. Hinzu kommt, dass die in dieser Arbeit als demyelinisierende Schädigungen definierten Kriterien zwar den offiziellen Kriterien der EFNS und PNS entsprechen, allerdings 3 weitere Kriterien dazugehören, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Auch diese methodische Schwäche könnte in einem prospektiven Studienrahmen korrigiert werden.

## 4.5 Ausblick

Intravenöse Immunglobuline werden am UKE in hohem Maße eingesetzt. Die behandelten Diagnosen weisen dabei grundsätzlich eine solide Evidenzlage auf, auch wenn über 40% keine offizielle behördliche Zulassung für IVIG vorweisen. Der kürzlich erteilten Zulassung für Myasthenia gravis könnten daher in den nächsten Jahren weitere Zulassungen folgen, wie beispielsweise für paraproteinämische PNP demyelinisierender Art und therapierefraktäre Myositiden. Der Anteil der off-label-Diagnosen am IVIG-Verbrauch würde damit in Zukunft noch weiter sinken.

Hinsichtlich der Patienten mit CIDP oder anderer chronischer Immuneuropathie wäre die genauere Untersuchung jener Patienten interessant, deren Diagnose im Verlauf zu einer ALS oder einer anderen IVIG-resistenten Erkrankung revidiert wurde. Eine Auswertung der elektrophysiologischen Untersuchungen solcher Patienten mit Fokus auf die Reliabilität der demyelinisierenden Kriterien könnte dazu beitragen, für die komplizierte Differentialdiagnostik in solchen Fällen zu sensibilisieren.

Ein wichtiges Thema der nächsten Jahre wird die Weiterentwicklung der vielversprechenden rekombinanten Wirkstoffe aus IgG-Fc-Fragmenten zur Immunmodulation bei Autoimmunkrankheiten sein. Sollte sich die Wirksamkeit als ebenbürtig erweisen, stünde eine IVIG-Alternative mit gezielterem Wirkungsansatz zur Verfügung, die zudem in ihrer Herstellung nicht auf menschliches Blutplasma angewiesen wäre.

## 5. Zusammenfassung

Humane, intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIg) sind ein hochpreisiges Blutprodukt und werden seit Jahrzehnten erfolgreich bei immunologischen Krankheiten eingesetzt, ohne dass die Wirkmechanismen vollständig verstanden sind.

In dieser Arbeit wurden die IVIg-Behandlungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) zwischen 2009 und 2016 und der Therapieerfolg bei CIDP-Patienten untersucht.

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt mehr als 183 kg IVIg am UKE verbraucht. Neurologische Krankheiten nehmen davon 80% in Anspruch. Der überwältigende Teil der Behandlungen erfolgt bei Diagnosen mit offizieller Zulassung oder zumindest auf solider Evidenzgrundlage. Nebenwirkungen wurden bei weniger als 7% der IVIg-Zyklen dokumentiert. Chronische Immuneuropathien, allen voran die CIDP, stellen die größten IVIg-Verbraucher dar. Ihre korrekte Diagnosestellung kann trotz der existierenden Diagnosekriterien problematisch sein, ebenso die rechtzeitige Identifikation von Non-Respondern. Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen die Beobachtung, dass das initiale Ausmaß elektrophysiologischer Demyelinisierung mit einer höheren Ansprechrate auf eine IVIg-Therapie einhergehen kann. Korrekt diagnostizierte Demyelinisierung unter Berücksichtigung axonaler Schäden kann sowohl vor einer falschen Diagnosestellung als auch vor möglicherweise unnötiger Erhaltungstherapie von CIDP-Patienten schützen. Dies kann auch einen Beitrag dazu leisten, dass bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) seltener der differentialdiagnostische Verdacht einer demyelinisierenden Neuropathie geäußert wird und dadurch seltener IVIg verabreicht werden. ALS spricht nicht auf IVIg an.

Alternative Therapien, die auf dem Fc-Fragment der Immunglobuline basieren, sind in Entwicklung. Durch die Möglichkeit der rekombinanten Herstellung könnten sie in Zukunft eine vom Blutplasma-Markt unabhängige Therapie für die vielen Patienten mit immunologischen Krankheiten ermöglichen, die heute noch auf IVIg angewiesen sind.

### Summary

Intravenous administered immunoglobulins (IVIg) are a human blood product with very high costs. For decades they are being successfully used to treat numerous immune mediated diseases. Though, mechanisms of action are still not fully understood.

In this study, we analyzed the IVIg-treatments at the University Hospital Hamburg-Eppendorf (UKE) between 2009 and 2016 and the treatment response in patients with Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

The total amount of administered IVIG was more than 183 kilograms. Neurological diseases take charge for 80% of it. Almost all of it is administered for diagnoses for which IVIG are either officially labeled or for which there is a strong scientific evidence. Adverse events were documented in less than 7% of treatment cycles. Chronic immune neuropathies, especially CIDP, are the biggest IVIG consumers. Despite existing diagnostic criteria, their correct diagnosis can be a challenge, as well as the identification of non-responders. The results of this study support a positive influence of the initial amount of demyelination in electrophysiological studies on treatment response. Critical correctness in identifying demyelination can protect from diagnostic errors and from potentially unnecessary long-term-treatments of CIDP-patients. It can be an important tool for the identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), who sometimes receive IVIG because of the differential diagnosis of a demyelinating neuropathy. ALS does not respond to IVIG.

New therapy options based on the Fc-fragment of immunoglobulins are in development. Because they can be produced recombinantly, they may offer the chance to treat patients with immune mediated diseases independently from the global blood product market in the future.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AIDP	Akute Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CMAP	Compound Muscle Action Potential
DADS	Distal Acquired Demyelinating Symmetric
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DML	Distale Motorische Latenz
DS	Demyelinisierende Schädigungen
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EP 1	Erste elektrophysiologische Untersuchung
EP 2	Letzte elektrophysiologische Untersuchung
F(ab)	fragment antigen-binding
Fc	fragment crystallizable
GBS	Guillan-Barré-Syndrom
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
IBM	Inclusion Body Myositis = Einschlusskörpermyositis
IgG	Immunglobulin G
ITP	Immunthrombozytopenie
IVIG	Intravenöse Immunglobuline, Intravenöse Immunglobuline
MADSAM	Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor
MAG	Myelin assoziiertes Glykoprotein
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MMN	Multifokale Motorische Neuropathie
MS	Multiple Sklerose
NLG	Nervenleitungsgeschwindigkeit
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PN, PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheral Nerve Society
SD	Standardabweichung
SFN	Small-fiber-Neuropathie
SMA	Spinale Muskelatrophie
SPS	Stiff-person Syndrom
UGN	Unterer Grenzwert des Normbereichs
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## 7. Literaturverzeichnis

Abraham A, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V (2015): Treatment responsiveness in CIDP patients with diabetes is associated with unique electrophysiological characteristics, and not with common criteria for CIDP. Expert review of clinical immunology. 11(4):537-46.

Ahdab R, Creange A, Saint-Val C, Farhat WH, Lefaucheur JP (2013): Rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis initially masquerading as a demyelinating neuropathy. Neurophysiol Clin. 43(3):181-7.

Allen JA, Lewis RA (2015): CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology. 85(6):498-504.

Allen JA, Ney J, Lewis RA (2018): Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. Muscle Nerve. 57(4):542-9.

Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, Ritter RL, Gu X, Winiecki SK, et al. (2016): Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. American journal of hematology. 91(6):594-605.

Barahona Afonso AF, Joao CM (2016): The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. Biomolecules. 6(1):15.

Barsotti S, Lundberg IE (2018): Current Treatment for Myositis. Curr Treatm Opt Rheumatol. 4(4):299-315.

Behring C (2019): Fachinformation Privigen 100 mg/ml Infusionslösung. [https://www.csl-produkte-privigen.de/documents/64158/69493/Fachinformation\\_Privigen.pdf/3fb39def-f9ab-4997-b300-129ae19e6390](https://www.csl-produkte-privigen.de/documents/64158/69493/Fachinformation_Privigen.pdf/3fb39def-f9ab-4997-b300-129ae19e6390). Letzter Zugriff am 01.07.2020.

Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC (2019): Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. Frontiers in immunology. 10:811.

Berger M (2011): Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. Current opinion in allergy and clinical immunology. 11(6):532-8.

BfArM (2011a): Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c SGB V zur Anwendung von „Intravenösen Immunglobulinen bei Myasthenia Gravis“ [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg\\_Myasthenia\\_Gravis.pdf?\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg_Myasthenia_Gravis.pdf?_blob=publicationFile&v=8). Letzter Zugriff am 03.04.2020.

BfArM (2011b): Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach § 35 c SGB V zur Anwendung von „IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis“

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Polymyositis\\_Dermatomyositis.pdf?\\_blob=publicationFile&v=7](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Polymyositis_Dermatomyositis.pdf?_blob=publicationFile&v=7). Letzter Zugriff am 02.04.2020.

BfArM (2019a): Für die Immunmodulation bzw. für die Substitutionstherapie zugelassene Immunglobuline.

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg\\_Liste.pdf?\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg_Liste.pdf?_blob=publicationFile&v=2). Letzter Zugriff am 01.04.2020.

BfArM (2019b): Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach § 35 c SGB V zur Anwendung von „IVIG bei Polymyositis/Dermatomyositis“ Addendum 1.

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg\\_bei\\_PM\\_DM\\_Addendum-1.pdf?blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/lvlg_bei_PM_DM_Addendum-1.pdf?blob=publicationFile&v=3). Letzter Zugriff am 02.04.2020.

BfArM (2020): Expertengruppen Off-Label - Intravenöse Immunglobuline.

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene\\_Arzneimittel/Expertengruppen\\_OffLabel/Bewertungen/lvlg.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/Bewertungen/lvlg.html). Letzter Zugriff am 03.07.2020.

Bril V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelin D, Russell JW (2016): The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 30(7):1401-7.

Bruton OC (1952): Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 9(6):722-8.

Cafardi J, Sami N (2014): Intravenous immunoglobulin as salvage therapy in refractory pyoderma gangrenosum: report of a case and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 6(3):239-44.

Carroll RR, Noyes WD, Kitchens CS (1983): High-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *JAMA*. 249(13):1748-50.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. (2016): Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 15(1):71-81.

Cocito D, Chio A, Tavella A, Poglio F, Paolasso I, Ciaramitaro P, et al. (2006): Treatment response and electrophysiological criteria in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 13(6):669-70.

Constantine MM, Thomas W, Whitman L, Kahwash E, Dolan S, Smith S, et al. (2007): Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion*. 47(11):2072-80.

Cornblath DR, Gorson KC, Hughes RA, Merkies IS (2013): Observations on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A plea for a rigorous approach to diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 330(1-2):2-3.

Cursiefen S, Maurer M (2008): [Current use of immunoglobulins in neurology]. *Nervenarzt*. 79 Suppl 2:67-74; quiz 5-6.

Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B (2001): High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 345(26):1870-6.

Dalakas MC (2015): Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 372(18):1734-47.

Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH (2006): Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion*. 46(5):741-53.

Dotz S, Hornung P, Strozyk JL (2019): Blutplasma-Handel - Dollar gegen Gesundheit. <https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/blutplasma-101.html>. Letzter Zugriff am 01.04.2020.

Donofrio PD, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al. (2010): Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Archives of neurology*. 67(9):1082-8.

Fehr J, Hofmann V, Kappeler U (1982): Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 306(21):1254-8.

Filippone EJ, McCue PA, Farber JL (2018): Transplant glomerulopathy. *Mod Pathol*. 31(2):235-52.

Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA (2000): Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci*. 178(2):88-90.

Frauger E, Grassi J, Pradel V, Bornet C, Rouby F, Delorme J, et al. (2011): Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice: data from three French university hospitals. *Fundamental & clinical pharmacology*. 25(6):753-61.

Funk MB, Gross N, Gross S, Hunfeld A, Lohmann A, Guenay S, et al. (2013): Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox sanguinis*. 105(1):54-64.

Gagnon MM, Savard M (2016): Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant literature. *The Canadian journal of neurological sciences* / *Le journal canadien des sciences neurologiques*. 43(4):486-93.

Gajdos P, Chevret S, Toyka KV (2012): Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 12:CD002277.

Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE (2017): Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*. 17(1):46-55.

Gilhus NE (2016): Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 375(26):2570-81.

Grifols (2020): Fachinformation Gamunex 10 % Infusionslösung. <https://www.grifols.com/documents/10192/27755780/ft-gamunex-10-de-en-2/254151a4-645e-4eb8-8b3d-897ec24885bd>. Letzter Zugriff am 01.07.2020.

Hooper JA (2008): Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. *Immunology and allergy clinics of North America*. 28(4):765-78, viii.

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. (2008): Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 7(2):136-44.

Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N (2009): Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clinical and experimental immunology*. 158 Suppl 1:34-42.

Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, Tanaka F, Katsuno M, Mori K, et al. (2005): Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology*. 64(8):1471-5.

Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. (1981): High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1(8232):1228-31.

Imbach P, Barandun S, Hirt A, Wagner HP (1984): Intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 6(2):171-4.

Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, Lombardi M, Mantegaz R (1984): High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet*. 2(8406):809-10.

Khalid SI, Ampie L, Kelly R, Ladha SS, Dardis C (2017): Immune Modulation in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Clinical Trials. *Front Neurol*. 8:486.

Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, et al. (2015): Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 86(10):1054-9.

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ (2009): Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 73(1):39-45.

Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S (2019): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 90(9):981-7.

Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC (2015): Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 11(2):80-9.

Lunemann JD, Quast I, Dalakas MC (2016): Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 13(1):34-46.

Lunn MP, Nobile-Orazio E (2016): Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 10:CD002827.

Mengel D, Fraune L, Sommer N, Stettner M, Reese JP, Dams J, et al. (2018): Costs of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Germany. *Muscle Nerve*. 58(5):681-7.

Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH (1983): High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1(8316):84-7.

Nishijima H, Tomiyama M, Suzuki C, Kon T, Funamizu Y, Ueno T, et al. (2012): Amyotrophic lateral sclerosis with demyelinating neuropathy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 51(14):1917-21.

Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH (2017): Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD010369.

Ovanesov MV, Menis MD, Scott DE, Forshee R, Anderson S, Bryan W, et al. (2017): Association of immune globulin intravenous and thromboembolic adverse events. *American journal of hematology*. 92(4):E44-e5.

Pavone P, Le Pira A, Greco F, Vitaliti G, Smilari PL, Parano E, et al. (2014): Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) in childhood: rapid resolution after intravenous immunoglobulins treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(17):2496-9.

Pendergrast JM, Sher GD, Callum JL (2005): Changes in intravenous immunoglobulin prescribing patterns during a period of severe product shortages, 1995-2000. *Vox sanguinis*. 89(3):150-60.

Quist SR, Kraas L (2017): Treatment options for pyoderma gangrenosum. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 15(1):34-40.

Rajabally YA (2011): Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol*. 18(11):1291-8.

Rajabally YA, Adams D, Latour P, Attarian S (2016): Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 87(10):1051-60.

Rison RA, Beydoun SR (2016): Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC neurology*. 16:13.

Robert P, Hotchko M (2015): Polyvalent immune globulin usage by indication in the United States, 2012: a quantitative analysis of the use of polyvalent immune globulin (intravenous and subcutaneous) by medical indication in the United States in 2012. *Transfusion*. 55 Suppl 2:S6-12.

Ryan M, Ryan SJ (2018): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: considerations for diagnosis, management, and population health. *The American journal of managed care*. 24(17 Suppl):S371-s9.

Schwab I, Nimmerjahn F (2013): Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 13(3):176-89.

Seite JF, Shoenfeld Y, Youinou P, Hillion S (2008): What is the contents of the magic draft IVIg? *Autoimmun Rev*. 7(6):435-9.

Shemer A, Kivity S, Shoenfeld Y (2018): Clinical indications for intravenous immunoglobulin utilization in a tertiary medical center: a 9-year retrospective study. *Transfusion*. 58(2):430-8.

Shire/Takeda (2020): Fachinformation KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung. <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/kiovig.pdf>.  
Letzter Zugriff am 01.07.2020.

Sommer C, Gold R, Heuss D, Kiefer R, Koeppen S (2018): Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, 2018.

<https://www.dgn.org/leitlinien/3636-II-030-130-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden-2018>. Letzter Zugriff am 26.11.2019.

Stiehm ER (2013): Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 27(3):171-8.

Tackenberg B, Nimmerjahn F, Lunemann JD (2010): Mechanisms of IVIG efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Immunol.* 30 Suppl 1:S65-9.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. (2013): Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 12(2):157-65.

Vallat JM, Sommer C, Magy L (2010): Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 9(4):402-12.

Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. (2010): European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 17(3):356-63.

van der Meche FG, Schmitz PI (1992): A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med.* 326(17):1123-9.

Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. (2014): Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 13(2):195-205.

Vaughan LJ (2019): Managing cost of care and healthcare utilization in patients using immunoglobulin agents. *The American journal of managed care.* 25(6 Suppl):S105-s11.

Wiendl H, Dengler R, Dörner T, Hohlfeld R, Melms A (2015): Myositissyndrome. <https://www.dgn.org/leitlinien/3011-II-69-II-myositissyndrome>. Letzter Zugriff am 01.04.2020.

Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, Kasermann F (2016): IVIG in autoimmune disease - Potential next generation biologics. *Autoimmun Rev.* 15(8):781-5.

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Dr. Peter Ludewig für die ausdauernde Betreuung dieser Arbeit sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Tim Magnus für die Eröffnung des Themas und der Möglichkeit zur Promotion.

Außerdem möchte ich meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung in jeder Lebenslage danken, ohne welche diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

## **9. Lebenslauf**

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....