

H. Michels
G.-R. Burmester
F. Buttgereit

i.v.-Immunglobuline bei chronischen idiopathischen Myositiden

Zusammenfassung

Die Dermatomyositis und Polymyositis im Erwachsenen- und im Kindesalter sprechen in der Regel gut auf Glucocorticoide und/oder immunsuppressive Substanzen an. Bei therapieresistenten, schweren Verläufen, bei Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Standardtherapie können Infusionen von Immunglobulin-Präparaten eingesetzt werden. Angesichts der mäßigen Datenlage bei hohen Kosten soll die Indikation streng gestellt werden. Indikationsstellung und Durchführung der Therapie setzen entsprechende Erfahrungen voraus.

Bei der Einschlusskörperchen-Myositis ist eine Therapie mit Immunglobulininfusionen nicht indiziert.

Klinische Situation

Die Dermatomyositis (DM), die Polymyositis (PM) und die Einschlusskörperchen-Myositis (EKM) stel-

len die drei Hauptformen idiopathischer chronischer Myositiden dar [1–3]. Dermatomyositis und Polymyositis werden auch im Kindesalter beobachtet [4]. Die Inzidenz entzündlich-immunologischer Myositiden wird auf 5–7 pro 1 Mio Einwohner pro Jahr geschätzt [2].

Es handelt es sich um potenziell lebensbedrohliche oder zu körperlicher Behinderung führende Erkrankungen, für die keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Die Standardtherapie besteht in der Verabreichung von Glucocorticoiden, anfangs bei Erwachsenen und Kindern 1–2 mg pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag, bei schwerer akuter Myositis eventuell Beginn als i.v.-Pulstherapie mit bis zu 15 mg Methylprednisolon pro kg KG pro Tag an drei aufeinander folgenden Tagen [2, 5]. Entweder von Anfang an zur Steroideinsparung oder wenn im Verlauf unter Glucocorticoiden keine ausreichende Effektivität oder unakzeptable unerwünschte Wirkungen wie schwere Osteoporose beobachtet werden oder wenn die Dosisreduktion bei hochdosierter Glucocorticoid-Dauertherapie nicht gelingt (nach drei Monaten Prednisolon noch >10 mg/Tag), wird mit zytotoxischen Substanzen kombiniert [2, 5]. Zur Verfügung stehen Methotrexat (bis 25 mg/Woche, bei Kindern bis 20 mg/qm Körperoberfläche (KOF)/Woche), Azathioprin (maximal 150–200 mg/Tag, bei Kindern 2–3 mg/kgKG/Tag), Cyclosporin A (Erwachsene und Kinder bis 3,5 mg/kgKG/Tag) oder Cyclophosphamid (maximal 150 mg/Tag, bei Kindern keine ausreichenden Erfahrungen bei Dermatomyositis). Erweist sich die Erkrankung trotz mindestens sechsmonatiger, ausdosierter Therapie mit Glucocorticoiden und /oder zytotoxischen Medikamenten als therapieresistent (→ trotz Therapie progressive Muskelschwäche, persistierende Dermatitis und deutliche krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltag [6]), so kann eine Behandlung mit i.v. Immunglobulinen (IVIG) versucht werden.

Dr. H. Michels (✉)
Rheumaklinik für Kinder und Jugendliche
Gehfeldstr. 24
82467 Garmisch-Partenkirchen, Germany
E-Mail: michels.hartmut@rummelsberger.net

Prof. Dr. G.-R. Burmester · Prof. Dr. F. Buttgereit
Universitätsklinikum Charité
Med. Klinik
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin, Germany

Grundlagen der Behandlung mit IVIG

■ **Herstellung** Die Herstellung der Immunglobulinpräparate erfolgt aus dem gepoolten Plasma gesunder Spender (>2000 bis 100 000 Spender pro Charge) durch Alkoholfraktionierung mit nachfolgenden weiteren Reinigungsschritten wie Sulfonierung, Ultrafiltration oder Ionenaustausch-Chromatografie [7]. Nachdem zwischen 1993 und 1997 >200 Fälle von Infektionen mit Hepatitis C im Rahmen einer IVIG-Behandlung berichtet worden waren [8–21], wurden zusätzliche Reinigungsschritte eingefügt, u. a. Inkubation in saurem Milieu, Pasteurisation oder Hydrolyse-/Detergentien-Exposition.

Bei Verwendung von Produkten, die nach diesen Standards hergestellt sind, wurden seither keine weiteren Infektionen mit Hepatitis B und C bzw. mit HIV berichtet [22–24]. Eine Übertragung von anderen infektiösen Erkrankungen (z. B. Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung) ist prinzipiell nicht auszuschließen, entsprechende Fälle wurden bislang aber nicht berichtet [25–27].

■ **Zusammensetzung und Pharmakokinetik** Die Präparationen enthalten bei 50 mg (Venimmun® je nach Auflösung 30 mg oder 60 mg/ml) Gesamtprotein pro Milliliter vor allem hochgereinigtes, polyvalentes IgG (80 bis >95%) und einen geringen Anteil an IgA (je nach Präparat 3–270 µg/ml, Venimmun® bis 6,1 mg/ml). Die Halbwertszeit beträgt bei Gesunden 20–25 Tage (Venimmun® 11–17 Tage) [28, 29].

■ **Therapeutischer Einsatz bei Autoimmunerkrankungen** Durch kontrollierte Studien belegte Wirksamkeit besteht für eine Reihe von Autoimmunerkrankungen, u. a. für das Guillain-Barré-Syndrom, für die Myasthenia gravis, das Kawasaki-Syndrom und die multiple Sklerose [30–36]. Folgende Anwendungsgebiete sind in Deutschland bislang zugelassen:

- Substitutionstherapie
 - bei schweren primären und sekundären Immunmangelkrankheiten
- Immunmodulation
 - bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura mit hohem Blutungsrisiko oder vor chirurgischen Eingriffen,
 - beim Guillain-Barré-Syndrom,
 - beim Kawasaki-Syndrom sowie
- bei allogener Knochenmarkstransplantation.

Wirkungsmechanismen der IVIG-Therapie

Eine eindeutige Zuordnung spezifischer Wirkungsmechanismen zu bestimmten Autoimmunerkrankungen ist bislang nicht möglich. Diskutiert werden ver-

schiedene immunregulatorische Effekte, die bei unterschiedlichen Erkrankungen nach Art und Ausmaß variieren könnten. Im einzelnen werden diskutiert [2, 37, 38]

- eine Wirkung über Fc-Rezeptoren wie die Blockade von Fc-Rezeptoren an Makrophagen und an Effektorzellen,
- antientzündliche Wirkungen durch Verminderung von Immunkomplex-vermittelten Entzündungsreaktionen, Verminderung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren oder durch Induktion anti-entzündlich wirksamer Zytokine,
- Verminderung der Produktion von Autoantikörpern durch Hemmung der B-Zellaktivität (antiidiotypische Wirkung),
- Aktivierung von regulatorischen T-Zellen,
- die Beeinflussung des Zellwachstums durch Regulation der Apoptose und Hemmung der Lymphozytenproliferation,
- Solubilisierung von Immunkomplexen,
- Hemmung myotoxischer Zytokine wie TNF- α und IL-1,
- eine Interferenz mit der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose durch Blockade des Fc-Rezeptors von endomysialen Makrophagen sowie
- die Hemmung der Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen, die endomysiale Kapillaren membranolytisch schädigen.

Einsatzbereiche bei chronischer Myositis

Bislang besteht keine Zulassung der IVIG-Therapie bei chronischen idiopathischen Myositiden. Bei folgenden Indikationen kamen Immunglobuline bislang im Sinne eines „individuellen Heilversuchs“ zum Einsatz:

- Resistenz gegenüber der konventionellen Therapie bei schwerer DM und PM im Kindes- und Erwachsenenalter,
- Unverträglichkeit der konventionellen Therapie bei schwerer DM und PM im Kindes- und Erwachsenenalter,
- Kontraindikation gegen die konventionelle Therapie bei schwerer DM und PM im Kindes- und Erwachsenenalter.

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegen jegliche Bestandteile des Präparates
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline
- Selektiver IgA-Mangel.

Strenge Indikationsstellung bei

- Schwangerschaft, Stillzeit
- Thrombose, Hyperviskosität
- Nierenerkrankungen
- nephrotoxischer Begleitmedikation
- Hypovolämie

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- bei Patienten mit Hypo- oder Agammaglobulinämie, mit oder ohne IgA-Mangel
- bei Patienten, die erstmals humanes Immunglobulin erhalten
- bei Präparatewechsel
- nach längerer IVIG-Behandlungspause
- aktuelle Fachinformation des verwendeten Präparates beachten.

Überwachung während und nach der Infusion

- Vitalparameter
- Anaphylaktische Reaktion? (auf Frühzeichen achten! Adrenalin und Glucocorticoide bereithalten; ggf. sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für die Schockbehandlung anzuwenden)
- Messung der Urinausscheidung und der Serum-Kreatininkonzentration
- Überempfindlichkeitsreaktionen können auch nach Beendigung der Infusion auftreten.

Durchführung

- Die Zubereitung der Infusionslösungen weist zwischen den Herstellern geringe Unterschiede auf. Aktuelle Fachinformation des verwendeten Präparates beachten.
- Kräftiges Schütteln bzw. Aufschäumen vermeiden.
- Infusionslösungen möglichst körperwarm verwenden.
- Bei erstmaliger Anwendung soll initial eine langsame Infusionsgeschwindigkeit gewählt werden: Beginn mit 0,5 ml/kgKG/h, bei guter Verträglichkeit bis 2–3 ml/kgKG/h, Gesamtinfusionsdauer ca. 3–5 Stunden.
- Die am häufigsten verwendete Dosierung bei Autoimmunerkrankungen beträgt um 2 g/kg Körpergewicht pro Monat. Diese kann auf zwei bis fünf aufeinander folgende Tage verteilt und bei Bedarf nach einem Monat erneut gegeben werden.

- Es besteht Dokumentationspflicht: Patientendaten, Präparat, Chargennummer (→ Transfusionsgesetz).

Unerwünschte Wirkungen der IVIG-Therapie

Mit schweren unerwünschten Wirkungen muss bei 1–2,5% der behandelten Patienten gerechnet werden [28]. Bei immerhin bis zu 10–50% der Patienten werden leichtere unerwünschte Reaktionen berichtet [39]. Insbesondere können während der ersten Stunde der Infusion Gesichtsrötung, Brust-Engegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Fieber, Schwitzen, Kopfschmerzen und Blutdruckabfall beobachtet werden [40]. Je nach Schwere der Symptomatik muss die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion gestoppt werden.

- **Anaphylaxie** Anaphylaktische Reaktionen sind selten und werden vorzugsweise bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel beobachtet [40], bei denen man gehäuft Antikörper gegen IgA findet [41].

■ **Akutes Nierenversagen** Gelegentlich im Zusammenhang mit IVIG-Therapie beobachtete Fälle von akutem Nierenversagen werden vorzugsweise bei Verwendung Saccharose-haltiger (→ zur Stabilisierung der Immunglobulinlösung) Immunglobulinpräparate gesehen und als osmotische Tubulusschädigung durch Aufnahme von Saccharose in die Zellen des proximalen Tubulus erklärt. Bis Mai 2002 wurden weltweit 114 Fälle berichtet [42–45]. Als Risikofaktoren werden vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation sowie ein Alter >65 Jahre angesehen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollen keine Saccharose-haltigen Präparate verwendet werden [45].

■ **Hämolyse** In Einzelfällen wurden Coombs-Test-positive hämolytische Anämien beobachtet, insbesondere bei Infusion mit hohen Immunglobulin-Konzentrationen [46–49]. Diese Reaktionen werden mit dem Vorhandensein von Erythrozyten-Alloantikörpern wie Anti-D, Anti-A und Anti-B in der Immunglobulinpräparation erklärt.

■ **Aseptische Meningitis** Nach Infusion großer Mengen von Immunglobulinen (≥ 1 g/kgKG/Tag) entwickeln sich selten aseptische Meningitiden. Bislang wurde über 30–40 Fälle berichtet, in einer Studie 11% (6 von 54) aseptische Meningitiden beobachtet [50]. Dabei bestand kein Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit oder mit einer bestimmten

Präparation. Klinisch treten starke und andauernde Kopfschmerzen auf. Bei der Liquoruntersuchung findet sich eine Pleozytose.

■ **Thrombembolische Ereignisse** Im Zusammenhang mit IVIG-Therapie wurden in bis zu 2–3% der Patienten thrombembolische Ereignisse wie tiefe Venenthrombose, Schlaganfall und Myokardinfarkt berichtet [39, 51–60]. Als Risikofaktoren gelten: Patienten mit Anzeichen für zerebrale oder koronare Ischämie, Bluthochdruck, Alter > 65 Jahre.

■ **Infektionsübertragung** s.o. „Grundlagen der Behandlung mit IVIG-Therapie/Herstellung“.

Wechselwirkungen

Der Impferfolg von aktiven Schutzimpfungen mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln- oder Mumpfsimpfstoffen kann herabgesetzt sein. Entsprechende Impfungen sollten frühestens drei Monate nach der letzten Immunglobulininfusion durchgeführt werden (s. Fachinformationen).

Die Beurteilung serologischer Testergebnisse kann direkt nach IVIG-Gabe erschwert sein, insbesondere die Interpretation infektionsserologischer Befunde, des Coombstestes oder auch des ANA-Titers oder eines Rheumafaktornachweises.

Studien/Klinische Erfahrungen bei idiopathischen chronischen Myositiden

■ A) Erwachsene

Dermato-/Polymyositis

Es liegen eine kontrollierte Studie mit 15 Patienten [6] und mehrere Beobachtungsstudien vor:

■ In ihrer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie untersuchten Dalakas et al. 15 Patienten (18–55 Jahre) mit „therapieresistenter“, aktiver *Dermatomyositis* [6] (Tab. 1): Trotz mindestens 4–6-monatiger Behandlung mit hochdosierten Glucocorticoiden oder therapeutischen Dosen von Methotrexat, Azathioprin oder Cyclophosphamid zeigten die Patienten progressive Muskelschwäche, persistierende Hautausschläge und deutliche Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens („ADL“) [6]. Unter Weiterführung der Prednisontherapie (mittlere Tagesdosis 25 mg) erhielten die Patienten einmal pro Monat für 3 Monate eine Infusion mit IVIG (2 g/kgKG) oder mit Placebo mit der Option, für drei weitere Monate die

Tab. 1 Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Blockrandomisierung über die IVIG-Therapie bei Dermatomyositis erwachsener Patienten (s. Text, [6])

15 Patienten	
8/15 IVIG	7/15 Placebo
MRC-Score ↑ (p < 0,018)	MRC-Score → (n.s.)
■ 5/8 erheblich besser	■ 3/7 schlechter
■ 2/8 leichte Besserung	■ 2/7 leicht besser
■ 1/8 gleich	■ 2/7 unverändert
NS-Score ↑ (7/8 auswertbar) (p < 0,035)	NS-Score → (6/7 auswertbar) (n.s.)
■ 3/7 deutlich besser	■ 2/6 leicht besser
■ 4/7 leicht besser	■ 4/6 schlechter
Freiwillige Cross-over-Phase	
Von IVIG-Therapie auf Placebo	Von Placebo auf IVIG-Therapie
4/8	4/7
MRC-Score	MRC-Score
■ 2/4 besser	■ 4/4 besser
■ 2/4 schlechter	
NS-Score	NS-Score
■ 2/4 gleich	■ 4/4 besser
■ 2/4 schlechter	

IVIG Intravenöse Immunglobulin-Therapie; MRC-Score Medical Research Council-Score für die Muskelkraft; NS-Score Neuromuskuläre Symptomatik-Score; n.s. nicht signifikant)

jeweils andere Therapie zu erhalten („Cross-over“). Um sicherzustellen, dass beiden Behandlungsgruppen, IVIG oder Placebo, Patienten mit ähnlich schweren Erkrankungen zugeordnet wurden, erfolgte die Zuordnung in einer „Blockrandomisationsprozedur“.

Gemessen wurden die „neuromuskuläre Symptomatik“ (20 Aktivitäten zur Testung spezifischer Muskelgruppen mit Score 0–3, „NS-Score“, Gesamtscore 60), die „Activity of daily life“ (ADL) und die Muskelkraft („modified Medical Research Council scale“, „MRC-Score“). Die mit IVIG behandelten Patienten entwickelten eine signifikante Zunahme des MRC-Scores (p < 0,018 gegen Ausgangswert) und des NS-Scores (p < 0,035 gegen Ausgangswert), nicht jedoch die sieben Placebo-behandelten Patienten. Mit den „Cross-over-Patienten“ erhielten insgesamt 12 Patienten IVIG, von denen 11 einen Anstieg der MRC-Scores zeigten (von Mittelwert 74,5 auf Mittelwert 84,7; Gesamtscore 90). Von den übrigen drei Patienten entwickelten zwei eine leichte Besserung, während ein Patient unverändert blieb. Bei fünf Patienten mit klinischer Besserung und mehrfachen Muskelbiopsien konnten eine Zunahme des Durchmessers der Muskelfasern, ein Anstieg der Zahl der Kapillaren und eine Abnahme von deren

Durchmesser nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Von den 11 Placebo-behandelten Patienten (7 plus 4 „Cross over“-Patienten) zeigten vier Patienten leichte Verbesserungen der MRC-Scores (2–4 Grade bei Gesamtscore 90), zwei blieben ohne Änderung und fünf verschlechterten sich (Tab. 1). Von elf Patienten mit IVIG-Therapie und auswertbaren NS-Scores zeigten alle Patienten eine Zunahme des Scores, während von den zehn Patienten mit Placebo und auswertbaren NS-Scores sechs eine Abnahme (= Verschlechterung), zwei eine Zunahme des Scores zeigten (jeweils n.s.). – Das Gesamtergebnis des Parameters ADL wird nicht berichtet.

- Cherin et al. behandelten in einer offenen, prospektiven Studie 35 Patienten mit *Polymyositis*, die auf mindestens vier- bis sechsmonatige „traditionelle“ Therapien mit Glucocorticoiden oder Immunsuppressiva nicht angesprochen oder unerwünschte Wirkungen entwickelt hatten [61]. Alle 35 Patienten hatten vor der IVIG-Therapie mindestens eine Kombination von Glucocorticoiden mit Methotrexat oder Azathioprin erhalten. Im Einzelnen waren zuvor verwendet worden: Glucocorticoide [35/35], Methotrexat (24/35), Azathioprin (13/35), Cyclophosphamid (4/35), Cyclosporin A (7/35), Chlorambucil (1/35), darüber hinaus Plasmapherese (8/35), Lymphopherese (1/35), Ganzkörperbestrahlung (1/35).

Gemessen an der Muskelkraft (modifiziertes British Medical Council grading system, maximal 88 Punkte), einem selbst entwickelten, validierten „Muscle disability scale (MDS) score (75 Punkte = maximale Behinderung) und der Creatinkinase (CK) waren die Erkrankungen nach wie vor aktiv. Die Patienten erhielten an zwei aufeinander folgenden Tagen je 1g IVIG/kgKG pro Monat. Gemessen wurden der MRC-Score (Therapieerfolg, wenn MRC-Score-Zunahme nach IVIG-Therapie ≥ 18 Punkte), der MDS-Score (Therapieerfolg, wenn MDS-Score-Abnahme nach IVIG-Therapie ≥ 8 Punkte), die CK sowie die mittlere Reduktion der Glucocorticosteroiddosis vor und nach jeder IVIG-Gabe. Bei fehlendem Ansprechen wurde die IVIG-Therapie nach dem dritten Zyklus beendet, bei Respondern mindestens über sechs Zyklen weitergeführt. Die Therapie war bei 25 Patienten (71%) erfolgreich: MRC-Score-Zunahme von 45,3 auf 69,8 ($p < 0,05$), Abnahme des MDS-Score von 21,1 auf 8,4 ($p < 0,05$), Abnahme der CK von 2010 U/l auf 420 U/l ($p < 0,05$) und Verminderung der mittleren täglichen Glucocorticoiddosis von 32,7mg/Tag auf 21,9 mg/Tag ($p < 0,05$). Bei 12 der 25 Patienten blieb dieses Ergebnis auch nach Absetzen der IVIG-Therapie bestehen (Follow-up $51,4 \pm 13,1$ Monate).

- Göttfried et al. beobachteten in einer offenen Studie der Universitätshautklinik Wien unter IVIG-Therapie bei sieben von 19 Patienten (31–84 Jahre) Verbesserungen eines Hautscores (Vergleich eines standardisierten Fotos vor und nach Therapie, Score 0 bis 2, jeweils derselbe „geblindete“ Untersucher): Senkung des Durchschnittsscores vor Therapie von 1,24 auf 0,5 nach IVIG-Therapie; bei den 12 Non-Respondern betrug der Hautscore vor und nach IVIG-Therapie 1,5 [62].
- Danieli et al. behandelten in einer offenen Studie 13 von 20 Patienten mit **Dermato- oder Polymyositis** ($12 \times DM$, $8 \times PM$), die nicht ausreichend auf Prednisolon plus Cyclosporin A ansprachen, zusätzlich mit IVIG (7/13) oder mit IVIG plus Plasmapherese (6/13) [63]. Die Patienten mit IVIG-Therapie hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, am Ende der Beobachtungszeit von vier Jahren in kompletter Remission zu sein ($p < 0,001$). Die Plasmapherese-Behandlung führte zu keiner zusätzlichen Besserung.

Einschlusskörperchen-Myositis (EKM)

Soueidan & Dalakas hatten 1993 in einer Pilotstudie mit vier Patienten mit EKM zunächst ermutigende Resultate berichtet [64]. Auch in zwei aktuelleren Einzelfallberichten wurden positive Effekte gesehen [65, 66]. Diese günstigen Ergebnisse konnten von Amato et al. 1994 in einer offenen Studie mit neun Patienten nicht bestätigt werden [67].

Weitgehende Klarheit über die *fehlende* Wirksamkeit einer monatlichen IVIG-Gabe bei EKM verschafften dann drei Studien mit insgesamt 77 Patienten [68–70]:

- Dalakas et al. untersuchten in zwei prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien insgesamt 55 Patienten [68, 69].
- Eine weitere prospektive, Placebo-kontrollierte, randomisierte Untersuchung mit 22 EKM-Patienten bestätigte diese Ergebnisse prinzipiell, wenn auch in einem von fünf Parametern („Neuromuscular Symptom Score“) eine leichte Besserung sowie ein statistisch nicht signifikanter Trend zur Verminderung der Krankheitsprogression gesehen wurden [70].

■ B) Kinder

Die Inzidenz der juvenilen DM/PM liegt bei 0,3/100 000/Jahr mit einem Verhältnis von DM zu PM von 10–20 zu 1 [71]. Im Unterschied zur DM/PM bei Erwachsenen stellt die Assoziation zu Malignomen eine Ausnahme dar. Lebensbedrohliche Situationen werden bei Kindern vorwiegend durch vaskulitische

Komplikationen im Bereich des Magen-Darm-Traktes (Blutung, Perforation) und durch Infektionen (Aspirationspneumonie, Immunsuppression) gesehen [72–74]. Zu den wichtigsten Langzeitproblemen gehören schwere funktionelle Einschränkungen infolge ausgeprägter Neigung zu Kontrakturen und Muskelatrophie sowie in bis zu 40% die Entwicklung von Kalzinosen (Subkutis, Muskulatur) [73, 75, 76].

Für die juvenile DM/PM liegen bislang *keine kontrollierten Therapiestudien* für eine Behandlung mit IVIG vor. Derzeit läuft die Planung für eine multizentrische Studie auf europäischer Ebene im Rahmen der PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trial Organisation).

Die neun zwischen 1987 und 1999 veröffentlichten Fallberichte mit insgesamt zwölf Patienten (10×DM, 2×PM) zeigten positive Resultate [77–85] und ermutigten zu weiteren Untersuchungen mit etwas größeren Fallzahlen:

- Lang et al. konnten 1991 in einer neunmonatigen Beobachtungsstudie bei fünf Patienten mit *Dermatomyositis* unter monatlicher IVIG-Therapie eine Zunahme der Muskelkraft (proximale Muskulatur untere Extremitäten 34–606%, proximale Muskulatur obere Extremitäten 30–186%, Sphygmomanometrie) sowie einen teils dramatischen Rückgang der Hauterscheinungen nachweisen [86].
- Samsone & Dubowitz fassten 1995 ihre retrospektiven Beobachtungen der vorausgegangenen vier Jahre an neun mit IVIG behandelten Patienten mit juveniler *Dermatomyositis* zusammen. Sie fanden bei allen neun Patienten Befundbesserungen, die sich in unterschiedlichem Ausmaß auf die Kategorien Muskelkraft, 8,5 m-Gehzeit und „Motor Ability Score“ (20 geprüfte Funktionen mit 2-Punkte-Score) bezogen. Bei sechs von acht zusätzlich mit Glucocorticoiden behandelten Kindern konnte die Steroiddosis reduziert werden [87].
- Al-Mayouf et al. konnten in einer retrospektiven Auswertung ihrer Daten von 18 Kindern mit glucocorticoidabhängiger bzw. -resistenter *Dermatomyositis* bei 12 Kindern Verbesserungen der Muskelkraft und des CHAQ-Scores (CHAQ – Child Health Assessment Questionnaire) nachweisen und die Glucocorticoide auf teilweise weniger als 50% der Ausgangsdosis reduzieren [88]. Indikationen für den Beginn einer IVIG-Therapie waren unzureichender Effekt einer hochdosierten Glucocorticosteroidtherapie, Steroidabhängigkeit sowie

inakzeptable unerwünschte Glucocorticosteroidwirkungen wie Bluthochdruck oder Osteoporose.

Probleme, offene Fragen

■ **Datenlage** Für Patienten mit DM liegt lediglich eine kontrollierte Studie mit niedriger Fallzahl (n=15) vor [6]. Für die PM fehlen kontrollierte Studien ebenso wie für die DM und PM im Kindesalter, wenn auch aus offenen Studien überwiegend positive Ergebnisse berichtet wurden. Dagegen belegen drei kontrollierte Studien die Unwirksamkeit einer IVIG-Therapie bei EKM [68–70, 89].

■ **Dosierung, Dosisintervall, Therapiedauer** Dosisfindungsstudien und Studien, die ein optimales Intervall zwischen zwei Infusionszyklen definieren, fehlen bislang. Untersuchungen zur Festlegung einer optimalen Therapiedauer wurden bislang nicht durchgeführt. Unklar ist, inwieweit bzw. wie oft es im Therapieverlauf zu einem Wirkungsverlust kommen kann.

■ **Vergleich verschiedener IVIG-Präparate** Generell geht man von ähnlicher Wirksamkeit der verschiedenen zur Verfügung stehenden IVIG-Produkte aus. Die vorliegenden Daten scheinen nicht auf Unterschiede hinzudeuten. Jedoch wurden für bestimmte Indikationen einschließlich der PM/DM entsprechende vergleichende Untersuchungen nicht durchgeführt.

■ **Unerwünschte Wirkungen** Die IVIG-Präparate werden aus dem Plasma tausender „gesunder“ Spender hergestellt. Zwar konnte durch die Einführung zusätzlicher Reinigungsschritte das Infektionsrisiko deutlich gesenkt werden [22–24]. Dennoch bleibt ein „Restrisiko“ für die Übertragung von möglicherweise auch bislang unbekanntem Infektionen. Ob eine Creutzfeld-Jacob-Erkrankung tatsächlich nicht übertragen werden kann, wird wegen der Latenz dieser Erkrankung mit größerer Sicherheit erst durch langjährige prospektive Beobachtung der betreffenden Patienten festzustellen sein [25–27].

■ **Kosten** Die Kosten einer IVIG-Therapie liegen bei monatlicher Applikation über denen der „Biologics“.

Literatur

1. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292(8):403-407
2. Burmester G-R, Buttgerit F (2001) Dermatomyositis - Polymyositis. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, editors. *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Springer, Berlin, S895-903
3. Dalakas MC (1991) Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 325(21):1487-1498
4. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (First of two parts). *N Engl J Med* 292(7):344-347
5. Catoggio LJ (2003) *Connective Tissue Disorders: Inflammatory Muscle Disease. Management*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds) *Rheumatology*. Mosby, Edinburgh, pp 1555-1562
6. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329(27):1993-2000
7. WHO technical report (1989) Requirements for the collection, processing, and quality control of blood, blood components, and plasma derivatives. WHO technical Report Series No 786:Annex 4
8. Berger A, Doerr HW, Scharrer I, Weber B (1997) Follow-up of four HIV-infected individuals after administration of hepatitis C virus and GBV-C/hepatitis G virus contaminated intravenous immunoglobulin: evidence for HCV but not for GBV-C/HGV transmission. *J Med Virol* 53(1):25-30
9. Bjorkander J, Fasth A, Widell A (1996) Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: the Scandinavian experience. *Clin Ther* 18:(Suppl B):73-82
10. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T (1994) Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 331(24):1607-1611
11. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, Baron MJ, Schonberger LB, Alter MJ et al (1996) Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin: A cohort study. *JAMA* 276(19):1563-1567
12. Christie JM, Healey CJ, Watson J, Wong VS, Duddridge M, Snowden N et al (1997) Clinical outcome of hypogammaglobulinaemic patients following outbreak of acute hepatitis C: 2 year follow up. *Clin Exp Immunol* 110(1):4-8
13. Flora K, Schiele M, Benner K, Montanaro A, Johnston W, Whitham R et al (1996) An outbreak of acute hepatitis C among recipients of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 76(2):160-162
14. Gangneux JP, Traineau R, Tuveri R, Ravera N, Bureau C, Gluckman E et al (1996) Transmission of hepatitis C virus in allografted patients: use of viral genotyping as an epidemiological marker. *Bone Marrow Transplant* 18(6):1131-1133
15. Gomperts ED (1996) Gammagard and reported hepatitis C virus episodes. *Clin Ther* 18(Suppl B):3-8
16. Healey CJ, Sabharwal NK, Daub J, Davidson F, Yap PL, Fleming KA et al (1996) Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screened intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology* 110(4):1120-1126
17. Jonas MM, Baron MJ, Bresee JS, Schneider LC (1996) Clinical and virologic features of hepatitis C virus infection associated with intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 98(2 (Pt 1):211-215
18. Lefrere JJ, Loiseau P, Martinot-Peignoux M, Mariotti M, Ravera N, Thauvin M et al (1996) Infection by hepatitis C virus through contaminated intravenous immune globulin: results of a prospective national inquiry in France. *Transfusion* 36(5):394-397
19. Rossi G, Tucci A, Cariani E, Ravaggi A, Rossini A, Radaeli E (1997) Outbreak of hepatitis C virus infection in patients with hematologic disorders treated with intravenous immunoglobulins: different prognosis according to the immune status. *Blood* 90(3):1309-1314
20. Widell A, Zhang YY, Andersson-Gare B, Hammarstrom L (1997) At least three hepatitis C virus strains implicated in Swedish and Danish patients with intravenous immunoglobulin-associated hepatitis C. *Transfusion* 37(3):313-320
21. Yap PL, McOmish F, Webster AD, Hammarstrom L, Smith CJ, Bjorkander J et al (1994) Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *J Hepatol* 21(3):455-460
22. Ballow M (2002) Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 42(3):458-459
23. Dodd RY (1996) Infectious risk of plasma donations: relationship to safety of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 104 (Suppl 1):31-34
24. Tabor E (1999) The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 39:1160-1168
25. Barin F (2000) Viruses and unconventional transmissible agents: update on transmission via blood. *Transfus Clin Biol* 7 (Suppl 1):5S-10S
26. Will RG, Kimberlin RH (1998) Creutzfeldt-Jakob disease and the risk from blood or blood products. *Vox Sang* 75(3):178-180
27. Yap PL, Leaver HA, Gillon J (1998) Prions: properties, occurrence, modes of transmission and relevance for blood transfusion and blood derivatives. *Vox Sang* 74(Suppl 2):131-134
28. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL (2003) *Drug Information Handbook*, 11th ed. Hudson, Ohio, Lexi-Comp Inc
29. Schiff RI (1986) Half-life and clearance of pH 6.8 and pH 4.25 immunoglobulin G intravenous preparations in patients with primary disorders of humoral immunity. *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 4):S449-S456
30. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M et al (1998) Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 50(2):398-402
31. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B (1997) Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet* 349(9052):589-593
32. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 41(6):789-796
33. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE et al (1986) The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 315(6):341-347

34. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ et al (1991) A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324:1633–1639
35. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M et al (1998) Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 50(5):1273–1281
36. van der Meché 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):1123–1129
37. Dalakas MC (1996) Clinical benefits and immunopathological correlates of intravenous immune globulin in the treatment of inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol* 104 (Suppl 1):55–60
38. Kazatchkine MD, Kaveri SV (2001) Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345(10):747–755
39. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK (2003) Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 50(3):172–175
40. Buckley RH, Schiff RI (1991) The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 325(2):110–117
41. Bjorkander J, Hammarstrom L, Smith CI, Buckley RH, Cunningham-Rundles C, Hanson LA (1987) Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 7(1):8–15
42. Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, Greenlee RG Jr, Toto RD (1994) Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 154(17):1985–1987
43. Cantu TG, Hoehn-Saric EW, Burgess KM, Racusen L, Scheel PJ (1995) Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 25(2):228–234
44. Stahl M, Schifferli JA (1998) The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment [editorial]. *Nephrol Dial Transplant* 13(9):2182–2185
45. US Food and Drug Administration. Important Drug Warning. <http://www.fda.gov/cber/ltr/igivrenal.htm>
46. Brox AG, Cournoyer D, Sternbach M, Spurrill G (1987) Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration. *Am J Med* 82 (Suppl 3):633–635
47. Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM (1992) Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 120(6):926–928
48. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ (1986) Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 26(5):410–412
49. Nakamura S, Yoshida T, Ohtake S, Matsuda T (1986) Hemolysis due to high-dose intravenous gammaglobulin treatment for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*; 76(2–3):115–118
50. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC (1994) Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121(4):259–262
51. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP (1996) Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 47(3):674–677
52. Crouch ED, Watson LE (2002) Intravenous immunoglobulin-related acute coronary syndrome and coronary angiography in idiopathic thrombocytopenic purpura—a case report and literature review. *Angiology* 53(1):113–117
53. Elkayam O, Paran D, Milo R, Davidovitz Y, Almozni-Sarafian D, Zeltser D et al (2000) Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 59(1):77–80
54. Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG (2002) Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 22(12):1638–1641
55. FDA: FDA Interim Statement Regarding Immune Globulin Intravenous (IGIV). <http://www.fda.gov/cber/infosheets/igiv082702.htm>
56. Fisman DN, Smilovitch M (1997) Intravenous immunoglobulin, blood viscosity and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 13(8):775–777
57. Go RS, Call TG (2000) Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 75(1):83–85
58. Okuda D, Flaster M, Frey J, Sivakumar K (2003) Arterial thrombosis induced by IVIg and its treatment with tPA. *Neurology* 60(11):1825–1826
59. Struble EJ, Dice YG (2002) Intravenous immune globulin (IVIg) precipitating acute myocardial infarction. *J Miss State Med Assoc* 43(4):115
60. Zaidan R, Al Moallem M, Wani BA, Shameena AR, Al Tahan AR, Daif AK et al (2003) Thrombosis complicating high dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 10(4):367–372
61. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Lafortet P, Genereau T, Simon A et al (2002) Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 46(2):467–474
62. Göttfried I, Seeber A, Anegg B, Rieger A, Stingl G, Volc-Platzer B (2000) High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in dermatomyositis: clinical responses and effect on sIL-2R levels. *Eur J Dermatol* 10(1):29–35
63. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, Logullo F, Salvi A, Piani M et al (2002) Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 61(1):37–41
64. Soueidan SA, Dalakas MC (1993) Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 43(5):876–879
65. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Lafortet P, Simon A, Herson S et al (2002) Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 58(2):326
66. Mukunda BN, Dileep Kumar P, Smith HR (2001) Long-lasting effectiveness of intravenous immunoglobulin in a patient with inclusion-body myositis. *Ann Intern Med* 134(12):1156 (letter)
67. Amato AA, Barohn RJ, Jackson CE, Pappert EJ, Sahenk Z, Kissel JT (1994) Inclusion body myositis: treatment with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 44(8):1516–1518
68. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K (1997) Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 48(3):712–716
69. Dalakas MC, Koffman BM, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E (2001) A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 56(3):323–327

70. Walter MC, Lochmüller H, Töpfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M et al (2000) High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 247(1):22–28
71. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, Makela AL, Pietikainen MA, Savolainen HA et al (1994) Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol* 21(11):2143–2146
72. Downey ECJr, Woolley MM, Hanson V (1988) Required surgical therapy in the pediatric patient with dermatomyositis. *Arch Surg* 123(9):1117–1120
73. Miller LC, Michael AE, Kim Y (1987) Childhood dermatomyositis. Clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr (Phila)* 26(11):561–566
74. Pachman LM (1990) Juvenile dermatomyositis: a clinical overview. *Pediatrics in Review* 12(4):117–125
75. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P et al (2000) Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 43(3):541–549
76. Quecedo E, Febrer I, Serrano G, Martinez-Aparicio A, Aliaga A (1996) Partial lipodystrophy associated with juvenile dermatomyositis: report of two cases. *Pediatr Dermatol* 13(6):477–482
77. Galeazzi M, Bellucci AM, Girardelli CR, Bono R, De Pita O, Puddu P (1996) Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in a case of juvenile dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 15(2):215–216
78. Kokori H, Fotoulaki M, Giannakopoulou C, Hatzidaki E, Tanros S, Sbyrakis S (1999) Intravenous immunoglobulin treatment in a girl with juvenile dermatomyositis. *Pediatr Int* 41(6):696–697
79. Roifman CM, Schaffer FM, Wachsmuth SE, Murphy G, Gelfand EW (1987) Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 258(4):513–515
80. Breems DA, de Haas PW, Visscher F, Sabbe LJ, Busch HE, van Doorn PA (1993) Intravenously-administered immunoglobulin as first-choice agent in juvenile dermatomyositis. *Ned Tijdschr Geneesk* 137(39):1979–1982
81. Collet E, Dalac S, Maerens B, Courtois JM, Izac M, Lambert D (1994) Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermatol* 130(2):231–234
82. Morita R, Nakano K, Hirano Y, Izumi T, Hirayama Y, Suzuki H et al (1989) Dramatic effects of high-dose intravenous gammaglobulin in each patient with intractable dermatomyositis and polymyositis. *No To Hattatsu* 21(6):523–528
83. Schmidt K, Westenberger-Treumann M, Stadler R (1994) High dosage intravenous gamma globulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Hautarzt* 45(12):854–857
84. Vedanarayanan V, Subramony SH, Ray LI, Evans OB (1995) Treatment of childhood dermatomyositis with high dose intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 13(4):336–339
85. Zifko U, Grisold W (1995) Dermatomyositis: Erfolgreiche Therapie mit hochdosierten intravenös applizierten 7S-Immunglobulinen. *Wien Klin Wochenschr* 107(17):522–524
86. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM (1991) Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 91(2):169–172
87. Samsone A, Dubowitz V (1995) Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis – four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 72(1):25–28
88. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM (2000) Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol* 27(10):2498–2503
89. Dalakas MC (1998) Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 51 (Suppl 5)(6 Suppl 5):S37–S45.