

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter, Prof. Dr. med. Catharina Schütz

Evidenz-basierter Einsatz von Immunglobulinen

ZUSAMMENFASSUNG Die Herstellung von Arzneimitteln wie intravenöse oder subkutane Immunglobuline (IVIg bzw. SCIg) aus gepooltem Humanplasma ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der neben Produktions- und Präparate-Qualität vor allem Sicherheit und Wirksamkeit garantieren muss. Eine stetig steigende Anzahl an gesicherten Indikationen für Substitutionstherapien primärer und sekundärer Antikörpermangel-Syndrome sowie immunmodulatorischen Indikationen bei diversen Autoimmunerkrankheiten (z. B. ITP, CIDP, MG u. a.) haben den Bedarf an IVIg- und SCIg-Präparaten in den letzten 15 Jahren um ca. 8 % pro Jahr ansteigen lassen; auch für die nächsten Jahre ist kaum eine Nachfragesenkung zu erwarten. Um eine indikations- und zielgerechte Abgabe von IVIg und SCIg sicherzustellen, ist daher die Erstellung verbindlicher nationaler „Demand Management Pläne“ (DMP) empfehlenswert.

SUMMARY The production of intravenous or subcutaneous immunoglobulins from pooled human plasma is a complex, strictly regulated process that must guarantee safety and efficacy in addition to the product quality. Increasing indications for immunoglobulin substitution therapies for primary and secondary antibody deficiency syndromes as well as immunomodulation for various autoimmune diseases (e. g. ITP, CIDP, MG, etc.) have led to a rising need for IVIg and SCIg preparations of around 8 % per year over the last 15 years. For the coming years, the demand for immunoglobulin products will continue to increase. To assure an indication justified use of IVIg and SCIg the implementation of national “Demand Management Plans” (DMP) is recommended.

1.0 Einleitung

Immunglobuline sind Arzneimittel, die als Hauptbestandteil polyvalente Immunglobuline (Ig) enthalten. Sie werden seit den frühen 1950er Jahren zu therapeutischen Zwecken insbesondere bei Primären Antikörpermangelsyndromen aus der Gruppe der primären Immundefekte (PID) bzw. inborn errors of immunity (IEI) und zunehmend auch bei sekundären Immundefekten (SID) eingesetzt. Mit Beginn der Plasmafraktionierung vor ca. 60 Jahren wurde die Behandlung mit intravenösem IgG (IVIg) zu einer wichtigen therapeutischen Option¹. Immunglobuline zählen zu den Essential Medicines der

WHO². Seit 1988 sind auch Präparate für intramuskuläre und später vor allem für subkutane (SCIg) Anwendung verfügbar. Zahlreiche Patienten bevorzugen die Möglichkeit einer Heimselbstbehandlung mit SCIg.

Humane Immunglobuline sind Plasmaderivate, die mit Hilfe von industriellen Herstellungsverfahren aus humanem Plasma gewonnen werden. In Deutschland wird Plasma als Ausgangsmaterial durch Aphereseverfahren (source plasma) oder aus Vollblutspenden (recovered plasma) gewonnen. Eine Vollblutspende von 500 ml enthält ca. 275 ml Plasma; bei einer Plasmaspende mittels Apherese werden ca. 650–850 ml Plasma pro Einzelspen-

Die Autoren



**Prof. Dr. med.
Hans-Hartmut Peter**

Ehemaliger Ärztlicher Direktor der Abt.
Rheumatologie und Klinische Immunologie
am Uniklinikum Freiburg
hans.hartmut.peter@uniklinik-freiburg.de



**Prof. Dr. med.
Catharina Schütz**

Leiterin des Bereichs pädiatrische
Immunologie, Klinik und Poliklinik für
Kinder und Jugendmedizin am Klinikum
der TU Dresden
catharina.schuetz@ukdd.de

Acknowledgement:

Die Autoren sind **Frau Dr. Ruth Offergeld** vom Arbeitskreis Blut des Robert Koch-Institutes (RKI) Berlin für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und zahlreiche Verbesserungsvorschläge zu großem Dank verpflichtet.

Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

www.drk-haemotherapie.de/autoren

de gewonnen. Bei der Herstellung von Plasmaderivaten können aus einem Liter Plasma ca. 4 g IgG fraktioniert werden. Immunglobulin-Präparate enthalten alle Immunglobulin-Subklassen (IgG 1-4) in physiologischen Konzentrationen sowie geringe Mengen an IgM und IgA. Die Halbwertszeit der meisten Immunglobulin-Präparate liegt nach Applikation bei 18–32 Tagen; die erheblichen Unterschiede sind bedingt durch individuelle Abbauraten³. In welcher Dosis und wie häufig Immunglobulin angewendet werden muss, hängt vor allem von der Indikation ab.

2.0 Indikationen für die Gabe von Immunglobulinen

Grundsätzlich gibt es zwei Anwendungsgebiete für Immunglobulin-Präparate:

2.1. Die Substitution bei Antikörpermangel

Personen mit einem Mangel an Immunglobulinen sind anfällig für Infektionen aller Art, vor allem der oberen und unteren Atemwege. Die Infektionen dauern länger, sind schwerer zu behandeln und verlaufen häufiger mit Komplikationen. Der Mangel an Immunglobulinen hat seine Ursache in unterschiedlichen Immundefekten, die sowohl angeboren als auch erworben sein können. Die Diagnose lässt sich anhand einer Blutuntersuchung stellen, bei der Ärztinnen und Ärzte den Mangel an den jeweiligen Antikörpern aufdecken können.

Bei einem Mangel an Immunglobulinen können diese mittels intravenöser oder subkutaner Injektion substituiert werden und die Personen sind wieder besser vor Infektionen geschützt.

2.2. Die Immunmodulation bei Autoimmunkrankheiten

Bei einigen definierten Autoimmunkrankheiten kann die Immunglobulin-Gabe durch eine Immunmodulation zur Verbesserung der Krankheit beitragen. Die genauen Wirkmechanismen dieses Effekts sind nicht vollständig geklärt.

Generell sollte angestrebt werden, die Dosierung für jede behandelte Person zu individualisieren⁴.

3.0 Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg und SCIG

In der Europäischen Union werden die Arzneimittelindikationen, für die es ausreichende klinische Evidenz gibt, in den von der European Medicines Agency (EMA) herausgegebenen Core Summary of Product Characteristics (Core SmPCs) beschrieben⁵. Eine dieser Core SmPCs umfasst die Ig-Präparate zur intravenösen Anwendung (IVIg) (EMA/CHMP/BPWP/94038/2007)⁶, die andere die zur subkutanen Anwendung (SCIG) (EMA/CHMP/BPWP/143744/2011)⁷.

Wenn Hersteller von IVIg oder SCIG die Wirksamkeit und Sicherheit mit jeweils einer Studie in der Substitutionstherapie und einer in der Immunmodulation nachweisen, können sie die Indikationen der Core SmPC bei Marktzulassung erhalten.

Die subkutane Anwendung ist für die meisten Produkte nur für die Substitutionstherapie zugelassen.

3.1. Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg

Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIg laut Core Summary of Product Characteristics (IVIg Core SmPC – EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6); Stand 01.01.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>, zugegriffen am 12.02.2025

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- PID/IEI mit verminderter Antikörperproduktion, beispielsweise die angeborene Agammaglobulinämie (M. Bruton), das variable Immundefekt-Syndrom (CVID) und bei Erwachsenen seltener auch der selektive IgA-Mangel mit erhöhter Infektanfälligkeit, oder die Gruppe der kombinierten T- und B-zellulären Immundefekte.
- SID bei Patientinnen und Patienten z. B. nach therapeutischer B-Zelldepletion oder Proteinverlust über Niere oder Darm, welche an schweren oder rezidivierenden Infektionen erkranken, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Defizit spezifischer Antikörper (PSAF, proven specific antibody failure)* oder einem Serum-IgG-Spiegel <4 g/l.
**PSAF = Ausbleiben eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe*

Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) mit hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen
- Bei fetalen Alloimmunthrombozytopenien (FAITP) mit drohender intrakranieller Blutungsneigung im Fötus sind sowohl therapeutische als auch prophylaktische IVIg-Gaben während der Schwangerschaft indiziert.

- Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure)
- Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

3.2. Von der EMA zugelassene Indikationen für SCIG (laut Core Summary of Product Characteristics (SCIG Core SmPC – EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1); Stand 01.09.2015):

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- PID bzw. IEI mit eingeschränkter Antikörperbildung, Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen
- Bei Personen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert sind
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (MM)
- Hypogammaglobulinämie vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSCT)

Produktspezifische Sonderindikationen für IVIg

Außerhalb der IVIg-Core-SmPC-Indikationen gibt es produktspezifische Indikationen für die jeweils separate Studien oder Untersuchungen von den Antragstellern durchgeführt worden sind:

- Gamunex® Immunmodulation bei Erwachsenen:
 - Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis
 - Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe für anfällige Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird
- Octagam® 10 %
 - Immunmodulation bei Erwachsenen mit aktiver Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva ein-

Parameter	Kasuistik 1	Kasuistik 2
Art der Immundefizienz	PID/IEI	SID
	Mädchen	Junge
Alter bei Beginn der Symptomatik	7 Jahre	2 Jahre
Bisherige Verlaufsbeobachtung	8. -12. Lebensjahr	3.-6. Lebensjahr
Klinische Diagnose	rezidivierende Bronchitiden, Mittelohrentzündungen, schlechtes Gedeihen, im Verlauf Bronchiektasen	Gallengangsatresie, Z. n. Lebertransplantation, Z.n. EBV-getriggertem PTLD, Z.n. B-Zelldepletion mit Rituximab (6 Zyklen)
Immunologische Auffälligkeiten	IgG 4,5 g/L mit reduzierten IgG2 und IgG4-Subklassen, normale absolute B-Zellzahl, deutlich erhöhte transitionale B-Zellen	IgG 1,2 g/l, reduzierte absolute B-Zellzahl, und verminderter Klassenwechsel zu IgG
Betroffenes Gen	PIK3CD	sekundär, keine monogenetische Ursache der Hypogammaglobulinämie
Verabreichungsform der Immunglobuline	SCIg (4-wöchentlich)	initial IVIg, dann SCIg (wöchentlich)
Nebenwirkungen	Cephalgien, subfebrile Temperatur wenige Stunden nach Verabreichung der SCIg - seit Beginn der zielgerichteten Therapie (s. unten) gute Verträglichkeit der Ig-Replacement-Therapie (IgRT)	keine
Weitere Medikamente	small molecule Leniolisib ab 10. Lebensjahr (Off Label)	Sirolimus
Perspektive	unter Immunmodulation mit Leniolisib konnte bei einigen APDS-Patienten die IgRT beendet werden	mehrere Auslassversuche der SCIg-Therapie führten zu erneutem Abfall des IgG-Talspiegels mit Zunahme der Infektanfälligkeit, daher Wiederaufnahme der IgRT

Tabelle 1: Kasuistiken von jeweils einem pädiatrischen PID-/IEI- bzw. SID-Patienten mit substitutionsbedürftigem Antikörpermangel

Abkürzungen:

APDS *aktiviertes Phosphokinase δ -Syndrom*

EBV *Epstein-Barr-Virus*

IEI *inborn error of immunity*

IgRT *immunoglobulin replacement therapy/
Ig-Substitutions-Behandlung*

IVIg *intravenöse Immunglobuline*

PID *primärer Immundefekt (synonym gebraucht zu IEI)*

PTLD *posttransplant lymphoproliferative disease*

SCIg *subkutane Immunglobuline*

SID *sekundärer Immundefekt*

schließlich Kortikosteroiden behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln

Produktspezifische Sonderindikationen für SCIG

Außerhalb der SCIG-Core-SmPC-Indikationen gibt es produktspezifische Indikationen für Präparate bei denen jeweils separate Studien oder Untersuchungen von den Antragstellern durchgeführt worden sind:

- Hizentra®:
 - Immunmodulationstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre): Hizentra® ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg.

Klinische Beispiele für Ig-Substitutionstherapie bei zwei Kindern finden sich in **Tabelle 1**.

4.0 Off-Label-Gebrauch

In der klinischen Praxis werden IVIg- und SCIG-Präparate auch außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt, teilweise ohne angemessenen wissenschaftlichen Nachweis der Wirksamkeit^{9,10}. Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung durch die European and Mediterranean Initiative in Transfusion Medicine (EMITm) analysierte die Entwicklung der Verwendung von Immunglobulinen von 2004 bis 2020 und stellte einen Anstieg (bis zu 40%) der Verwendung dieser Produkte bei zweifelhaften Indikationen fest^{11,12}.

5.0 Nachfrage und Verfügbarkeit

In Deutschland werden seit vielen Jahren konstant große Mengen an Fraktionierungsplasma gewonnen (ca. drei Millionen Liter). Dieses war bis 2020 rechnerisch für eine Selbstversorgung ausreichend. Allerdings wird aktuell das in Deutschland gesammelte Plasma nicht direkt zur Herstellung für Arzneimittel für den deutschen Markt verwendet. Vielmehr wird das Plasma an international arbeitende Arzneimittelhersteller abgegeben und diese vermarkten die Produkte auf dem globalen Markt¹³. Dementsprechend würde unter den aktuell gültigen Vereinbarungen ein erhöhtes Plasmaaufkommen in Deutschland nicht zwingend zu einer besseren Verfügbarkeit von Plasmaprodukten in Deutschland führen. Spenderinnen und

Spender in Deutschland tragen derzeit ca. 6% zum weltweiten Plasmaaufkommen bei.

Seit über 20 Jahren nimmt der Einsatz von Immunglobulinen in USA und Europa um ca. 8% pro Jahr zu¹⁴. Diese verstärkte Anwendung von Ig hat zu einem Ungleichgewicht zwischen Verfügbarkeit und Nachfrage geführt¹⁵. Dies wurde durch das verringerte Plasmaaufkommen während der COVID-19-Pandemie verstärkt, was hauptsächlich für die USA spürbar wurde. Durch die verringerte Menge an Ausgangsmaterial, kam es zu einer geringeren Herstellung von Immunglobulinen, was in der Konsequenz eine Wettbewerbsdynamik zwischen den Ländern ausgelöst hat. Von vielen Herstellern werden daher gelegentlich Lieferengpässe in einigen Ländern gemeldet¹⁶. In Deutschland sind die Lieferengpässe in der Lieferengpass-Datenbank des BfArM öffentlich einsehbar: <https://anwendungen.pharmnetbund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>.

Eine eingeschränkte Verfügbarkeit gab es bereits in den letzten zehn Jahren hin und wieder aufgrund der kontinuierlichen Zulassung von neuen Anwendungsgebieten und der besseren diagnostischen Erfassung von primärer (PID) und sekundärer Immundefizienz (SID)¹⁷.

Verbrauchssteigernd wirken ferner eine Zunahme der Lebensdauer der Patienten und Patientinnen und damit verbunden lebenslange Behandlungen sowie eine Zunahme des mittleren Körpergewichtes der Behandelten, da Immunglobuline nach Körpergewicht dosiert werden¹⁸.

Ferner werden Immunglobuline zunehmend in Ländern eingesetzt, die zuvor diese Therapien nicht durchführten. Das spricht für die rasche Verbreitung medizinischen Wissens, das Erkennen neuer Indikationen und die erhöhte Nachfrage von Patientinnen/Patienten und ihren ärztlichen Betreuern.

Das Plasmaaufkommen ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So nahm die gewonnene Plasmamenge in der COVID-Pandemie ab, aber auch politische Entscheidungen, wie veränderte Einreisebedingungen (z.B. von Mexiko in die USA) können das Spenderaufkommen verringern (<https://www.propublica.org/article/us-ban-mexicans-sell-blood-plasma>). Die Kombination dieser Faktoren führt dazu, dass es hin und wieder zu Engpässen bei der Verfügbarkeit von therapeutischen Immunglobulinen kommen kann.

6.0 Demand Management

Der Rückgang des Plasmaspende-Aufkommens während der COVID-19-Pandemie hat den schon bestehenden weltweiten Mangel an Immunglobulin-Präparaten weiter verschärft¹⁶. Diese Entwicklung macht deutlich, dass eine Reihe von Maßnahmen erforderlich ist, um die Versorgungssituation zu überwachen, Verknappungen entgegen zu steuern und die möglichst evidenzbasierte, klinisch-therapeutische Verwendung zu sichern.

Hierzu hat auch der Arbeitskreis Blut am Robert Koch-Institut (RKI) eine Stellungnahme verabschiedet, die Empfehlungen zum Ziel hat, den aktuellen internationalen Stand der Versorgung mit IVIg und SCIG zu erfassen und mögliche Stellschrauben zur Verbesserung und Sicherung der Versorgungssituation zu definieren^{30,31}. Solange keine Vereinbarungen zu einer veränderten Vermarktung von in Deutschland gespendetem Plasma getroffen werden, wird, im Fall einer Immunglobulin-Verknappung, in erster Linie eine Modifikation der klinischen Anwendung im Sinne einer Priorisierung der Ig-Präparate erforderlich sein.

Insbesondere weil Immunglobuline nur in begrenztem Umfang verfügbar sind, sollen diese nur für zugelassene Indikationen angewendet werden^{6,7}. Zusätzlich sollten folgende Therapiegrundsätze beachtet werden:

- Unter Berücksichtigung von Effektivität und Wohl der behandelten Patienten sind Immunglobuline nur in der niedrigsten Dosierung und dem längsten vertretbaren Intervall zu verabreichen¹⁹.

- Bei übergewichtigen Personen ist die Ig-Dosierung anhand des idealen Körpergewichtes zu berechnen und zu beobachten, ob die Effektivität gewährleistet bleibt¹⁸.
- In Situationen schwerer Ig-Verknappung und bestehenden immunmodulatorischen Indikationen sollte versuchsweise auf andere Medikamente oder Prozeduren ausgewichen werden (**Tabelle 2**), um das vorhandene Immunglobulin vorrangig für Antikörperbildungsstörungen (PID und SID) verwenden zu können.

Bei individuellen Indikationen, bei denen der Einsatz von Immunglobulin im Off-Label-Use durch die Kostenträger bewilligt wurde, muss die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt entscheiden, ob und in welcher Form die Therapie in Mangelsituationen fortgesetzt wird.

Regelungen zum Einsatz von Immunglobulinen in Mangelsituationen können in einem so genannten „Demand Management Plan (DMP)“ getroffen werden. Kanada²⁴, Großbritannien²⁵, Australien²⁶ und Frankreich²⁷ haben seit längerer Zeit weitgehend ähnliche DMP mit Priorisierungsvorschlägen nach evidenzbasierten Indikationen, die sich auch in den Core SmPC der EMA wiederfinden. Eine Zusammenfassung der ausländischen DMPs für Ig-Indikationen findet sich in der Stellungnahme des RKI³⁰. Kürzlich erschien ein italienischer DMP²⁸, der mit einem Ampel-System den deutschen Bedürfnissen am nächsten kommt: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Guidelines_on_the_use_of_human_immunoglobulins_in_case_of_shortages.pdf.

Grad der Ig-Verfügbarkeit	Zu ergreifende Maßnahmen in Abhängigkeit von den lebensbedrohlichen Indikationen (s.u.)	Reduktion an Ig-Dosis in %
Grün	Vorrat an Ig ist ausreichend für den Bedarf bei allen zugelassenen Indikationen	0
Hellgrün	Vorrat an Ig ist vermindert und könnte in näherer Zukunft weiter zurückgehen: Reduziere den Verbrauch um 10–20 % durch Nutzung aller autorisierten Einsparmöglichkeiten (Tabelle 1)	10–20
Gelb	Vorrat an Ig ist kurz oder mittelfristig vermindert: Reduziere den Verbrauch um 20 bis 50 %	20–50
Rot	Vorrat an Ig ist kritisch reduziert und für längere Zeit vermindert: Reduziere den Verbrauch um über 50 %, so dass nach Möglichkeit alle Indikationen mit höchster Priorität (rot) versorgt werden können	>50

Tabelle 2: Beispiel für einen deutschen Demand Management Plan zum Einsatz von Immunglobulinen in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit

Krankheitsbilder

Therapiealternativen zu IVIg und SCIg

1	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Kortikosteroide, Plasmaaustausch (PE)
2	Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Keine autorisierte Alternative zu Ig; im Notfall Corticosteroide und Immunsuppressiva
3	Primäre Immuntrombozytopenie (ITP)	Kortikosteroide, Romiplostim, Eltrombopag, Fostamatinib; einige Betroffene benötigen Thrombozyten-Transfusionen oder profitieren von einer Splenektomie.
4	Kawasaki-Syndrom	Keine autorisierte Alternative zur Erstlinien-Therapie mit Ig + ASS, bei Rezidiven Corticosteroide und Biologika ²⁰
5	Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	Plasmaaustausch
6	Myasthenia gravis (MG) Exazerbationen	Plasmaaustausch bei Exazerbation; Cholinesterase-Inhibitoren z. B. Pyridostigmin, Immunsuppressiva, Cortison, FcRn-Antagonisten, z. B. Efgartigimod ²¹ , Eculizumab ²² , oder Rituximab ²³

Tabelle 3: Therapeutische Alternativen, die bei einigen Krankheitsbildern mit immunmodulatorischem Einsatz von Immunglobulinen in Betracht kommen

Eine mögliche Strategie für Deutschland sollte Aspekte dieser ausländischen DMPs enthalten und könnte beispielhaft wie folgt aussehen (**Tabelle 2**)^{30,31}:

Monitoring der Verfügbarkeit

Für eine verlässliche Einschätzung der aktuellen Versorgungslage und deren Zuordnung zu den vier Graden der Ig-Verfügbarkeit stehen neben den Lieferengpassmeldungen die Daten nach § 21 Transfusionsgesetz zum Immunglobulin-Verbrauch zur Verfügung²⁹.

Nach diesen hat sich der Verbrauch an Ig in den letzten zehn Jahren von 5.643 kg auf 13.276 kg mehr als verdoppelt. In Deutschland kann vermutet werden, dass aufgrund der aktuellen Lieferengpassmeldungen in den beiden letzten Jahren und den Erfahrungsberichten aus der klinischen Anwendung wahrscheinlich die hellgrüne Phase der Ampel erreicht ist.

Prospektiv erscheint es sinnvoll, entweder eine zentrale Bevorratung von Ig zu initiieren oder z. B. durch vertragliche Regelungen zwischen Krankenkassen und Herstellern eine dem deutschen Jahresbedarf angepasste Menge an IVIg und SCIg sicherzustellen.

7.0 Zusammenfassung

Die Herstellung von Arzneimitteln wie IVIg und SCIg aus gepooltem Humanplasma ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der neben Produktions- und Präparate-Qualität vor allem Sicherheit und Wirksamkeit garantieren muss. Eine stetig steigende Anzahl an gesicherten Indikationen für Substitutionstherapien primärer (PID) und sekundärer (SID) Antikörpermangel-Syndrome und bei diversen Autoimmunkrankheiten (z. B. ITP, CIDP, MG u. A.) haben den Bedarf an IVIg- und SCIg-Präparaten in den letzten 15 Jahren um ca. 8 % pro Jahr ansteigen lassen; auch für die nächsten Jahre ist kaum eine Nachfragesenkung zu erwarten^{13,16}.

Drei Einflussgrößen bestimmen den globalen Ig-Markt:

1. **Die global gesammelte Plasmamenge.** Sie wird inzwischen von weniger als zehn großen plasmaverarbeitenden Firmen fraktioniert und global vermarktet. Regionale Marktverschiebungen und Präferenzen können somit die Verfügbarkeit von Ig für Patientinnen und Patienten ebenso einschränken wie strategische Erwägungen der pharmazeutischen Unternehmen.

2. **Dem wachsenden Bedarf an Immunglobulinen**, kann eine sparsame und strikt auf evidenzbasierte Behandlungsstrategie entgegenwirken, besonders wenn sie darauf achtet, Off-Label-Use zu minimieren. Verschiedene Länder entwickelten daher verbindliche Nachfrage-Management-Pläne (Demand Management Plans, DMP), die sicherstellen sollen, dass Immunglobuline nur nach strengen und einvernehmlich erarbeiteten Regeln angewandt werden. Bei extremer Ig-Verknappung verbleibt somit für die betreuenden Ärztinnen und Ärzte nur noch ein kleiner Restspielraum für individuelle Ig-Verordnungen. Sollten trotz der vorgeschlagenen Maßnahmen lokale Triage-Situationen eintreten, wird empfohlen ad hoc die zuständige Ethikkommission beratend hinzuzuziehen.
3. **Die Entwicklung neuer innovativer Therapieformen** haben das Potenzial, besonders im immunmodulatorischen Indikationsbereich, die zukünftige Verordnung von Ig deutlich zu verringern. Hoffnungsvolle Ansätze beziehen sich auf den Einsatz FcRn-Rezeptor blockierender Substanzen, z. B. bei Myasthenia gravis, wodurch die Halbwertszeit von IgG, IgG-Autoantikörpern und Immunkomplexen signifikant verringert wird, ohne dass das Infektionsrisiko ansteigt^{21,30}. Hinsichtlich der Entwicklung alternativer immunmodulatorischer Verfahren besteht großer Forschungsbedarf.

Der Arbeitskreis Blut hat eine Stellungnahme verabschiedet, in der empfohlen wird, dass zunächst Ärztinnen und Ärzte mittels geeigneter Medien über die angespannte Versorgungssituation informiert und auf die gesicherten Indikationsbereiche hingewiesen werden. Hierzu erschien 2023 bereits ein Beitrag im Deutschen Ärzteblatt mit dem Titel „Immunglobulinpräparate: Zunehmend ein rares Gut“³¹. Weiterhin empfiehlt das Gremium, auch für Deutschland einen Nachfrage-Management-Plan (DMP) für Immunglobuline zu erstellen, um bei einer zugespitzten Mangelsituation einheitliche Vorgaben für die Anwendung von Immunglobulinen zu haben (s. **Tabelle 2**). Hierzu ist der Aufbau neuer bzw. die Ergänzung bestehender Monitoring Instrumente zur konkreten Erfassung der Versorgungssituation unabdingbar. Dabei wäre auch eine indikationsspezifische Erfassung der jährlich abgegebenen Immunglobulin-Mengen erstrebenswert.

Ferner sollte die Förderung der Blut- und Plasmaspende in Deutschland und Europa ausgebaut und verstetigt werden, damit auch zukünftig genügend Fraktionierungsplasma innerhalb der EU gewonnen wird. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob mit den pharmazeutischen Unternehmen vertragliche Vorkehrungen getroffen werden können, die eine Lieferung von Immunglobulin-Präparaten proportional zur gewonnenen Plasmamenge in Deutschland garantieren. ■



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

- Literaturhinweise
- Weitere Beiträge zu diesem Thema
- Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:
[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/44-ig](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/44-ig)