

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Arzneitherapien an der Obergrenze der finanziellen Belastbarkeit (Teil 1). Beispiele Erythropoietin und intravenöse Immunglobuline in der Hämatologie/Onkologie

Der Teil 2 dieser Übersicht, in der beispielhaft Rituximab und Folinsäure besprochen werden, und das gemeinsame Literaturverzeichnis von Teil 1 und Teil 2 erscheinen in der nächsten Ausgabe.

Zusammenfassung: Die Kosten der innovativen Medikamente in der Hämatologie und Onkologie sind hoch. Es ist daher unbedingt erforderlich, daß sie nur bei Indikationen angewandt werden, die anerkannt und/oder zugelassen sind oder im Rahmen kontrollierter Studien. Eine Therapie mit Erythropoietin darf bei Tumor-assoziierten Anämien nur eingeleitet werden, wenn andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen sind. Die derzeit empfohlene Dosis beträgt 3 mal 150 I.E./kg Körpergewicht und Woche. Ist diese Dosis wirkungslos, kann sie versuchsweise verdoppelt werden. Sichere Hinweise auf eine Dosis/Wirkungs-Beziehung gibt es allerdings nicht. Eindeutige Aussagen zur Kosteneffektivität dieser Therapie und zum Einfluß auf die "Lebensqualität" fehlen.

Immunglobuline werden bei der Idiopathischen thrombozytopenischen Purpura nach den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie nur bei schweren lebensbedrohlichen Blutungen eingesetzt. Bei Multiplem Myelom bzw. Chronischer lymphatischer Leukämie empfiehlt die europäische Arzneimittelbehörde Immunglobuline bei schwerer Hypogammaglobulinämie und wiederholten Infektionen.

Einleitung: Jährlich erkranken etwa 340000 Patienten in Deutschland neu an soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien. Für etwa die Hälfte dieser Patienten stehen derzeit keine kurativen Therapiestrategien zur Verfügung; es muß deshalb weiter nach effektiveren und besser verträglichen Therapien gesucht werden. In den letzten Jahren sind mehrere neue Substanzen, z.T. mit sehr spezifischen molekularen Angriffspunkten (z.B. monoklonale Antikörper, Inhibitoren der Signaltransduktion und der Angiogenese), in die Tumortherapie eingeführt worden. Sie haben das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten erweitert und auch die Wirksamkeit bereits bestehender Therapien für einige, allerdings seltene Tumorerkrankungen verbessert.

In Deutschland ist 1999 der Umsatz onkologischer Spezialpräparate gegenüber 1998 um 6,0% gestiegen; insgesamt wurden ca. 700 Mio. € ausgegeben. Die entsprechenden Zahlen für das Jahr 2000 gegenüber 1999 sind 8,8% und 756 Mio. € (1). Zu diesen Spezialpräparaten werden neben den Zytostatika auch verschiedene (Anti-)Hormone und die im Rahmen supportiver Therapiekonzepte verabreichten Arzneimittel (z.B. Antiemetika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Bisphosphonate) gerechnet. Auch die Verordnungen und der Umsatz von Immuntherapeutika (u.a. Interferone,

Immunglobuline), die ebenfalls bei Tumorerkrankungen eingesetzt werden, sind in den vergangenen Jahren stetig stark gestiegen (1). Eine aktuelle strategische Studie (51) schätzt den europäischen Markt für Krebsmedikamente auf einen Umsatz von 5,8 Mrd. € für das Jahr 2003, wobei Zytostatika etwa 53%, Hormonpräparate 40% und Zytokine 7% ausmachen werden.

Vor diesem Hintergrund und wegen zunehmender Sparzwänge in unserem Gesundheitssystem mit bevorstehenden Entscheidungen zur Rationierung ist es auch in der Behandlung von Tumorerkrankungen außerordentlich wichtig, etablierte und neu eingeführte Therapiestrategien hinsichtlich Effektivität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit in kontrollierten klinischen Studien zu überprüfen. Ziel dieser Studien ist es auch, überflüssige oder unwirksame Arzneimittel zu identifizieren und dadurch eine gute, wirtschaftliche Aspekte berücksichtigende onkologische Versorgung zu realisieren. Leider stehen diesen Zielen zahlreiche Hürden im Wege: Qualitätsdefizite klinischer Studien oder Metaanalysen, z.T. sehr aggressive Marketingstrategien der Pharmaindustrie nach Zulassung kostenintensiver onkologischer Spezialpräparate sowie unkritischer Einsatz neuer Arzneimittel außerhalb klinischer Studien und zugelassener Anwendungsgebiete ("Off-label-Verordnungen"; 2, 3).

Neben einer Beseitigung der Mängel bei Durchführung und Auswertung klinischer Studien in der Onkologie ist es deshalb wichtig,

- die unabhängigen Informationsmöglichkeiten über neue Therapiestrategien in der Onkologie zu nutzen und zu verbessern,
- unabhängige, evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz kostenintensiver Arzneimittel zu erarbeiten,
- die durch die Pharmaindustrie gelenkte ärztliche Fortbildung einzuschränken,
- neue Arzneimittel in der Onkologie systematisch pharmakoökonomisch zu evaluieren, wobei Interessenkonflikte vermieden werden müssen (2-4).

An vier Beispielen (Erythropoietin, i.v. Immunglobuline, Rituximab, hochdosierte Folsäure) sollen im folgenden einige Qualitätsdefizite klinischer Studien aufgezeigt, die Kosten dieser Therapiestrategien in der Hämatologie bzw. internistischen Onkologie verdeutlicht und Empfehlungen für den rationalen und wirtschaftlichen Einsatz diskutiert werden.

Rekombinantes Erythropoietin zur Behandlung der Tumor-assoziierten Anämie

Bei vielen Tumorpatienten kommt es infolge der malignen Grunderkrankung oder der myelosuppressiven Chemo- und/oder Strahlentherapie zu Anämien, deren Pathogenese dementsprechend multifaktoriell ist. Neben einer verminderten Erythropoese im Knochenmark (Myelosuppression), einem Mangel an nutritiven Faktoren (Eisen, Folsäure, Vitamin B₁₂), okkulten Blutverlusten und einem verstärkten peripheren Abbau von Erythrozyten infolge Hämolyse ist insbesondere die "Anemia of chronic disease" pathophysiologisch von Bedeutung (5). Diese häufige Anämieform bei chronischen (entzündlichen) oder Tumorerkrankungen resultiert aus einer

inadäquaten Produktion von Erythropoietin (EPO), einer Hemmung der Proliferation erythroider Vorläuferzellen und einer Störung der Eisenverwertung. Inflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor) sind wesentlich an der Pathogenese beteiligt. Verschiedene Zytostatika, insbesondere platinhaltige, die zu einer verminderten Produktion von EPO führen, können eine Tumoranämie auslösen oder verstärken (6). Als Therapieoptionen stehen neben der Beseitigung des Mangels nutritiver Faktoren in erster Linie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und/oder rekombinantem (rh) EPO zur Verfügung. In den letzten Jahren sind bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren zahlreiche unkontrollierte und kontrollierte Studien durchgeführt worden, die gezeigt haben, daß durch Gabe von rhEPO die Hämoglobinkonzentration gesteigert und der Bedarf an Transfusionen reduziert werden kann (7). Dies hat zu einer beträchtlichen Zunahme der Verordnungen von rhEPO für onkologische Indikationen geführt. Allerdings kamen Kosten-/Effektivitäts-Analysen zu widersprüchlichen Ergebnissen, und unabhängige Empfehlungen für einen rationalen, wirtschaftlichen Einsatz von rhEPO wurden erst kürzlich publiziert (8). Man schätzt, daß heute etwa ein Drittel aller Tumorpatienten mit deutlicher Anämie (Hb 10,0 g/dl) mit rhEPO behandelt werden.

Wirkungsmechanismus: Das Gen für EPO, ein vorwiegend in peritubulären Zellen der Nierenrinde produziertes Hormon, wurde 1985 kloniert und danach die rekombinante Form des Hormons hergestellt. Primärer Stimulus für die endogene Produktion von EPO ist die Gewebehypoxie. Die Erythrozytenmasse wird unter physiologischen Bedingungen in erster Linie durch eine Modulation der EPO-Konzentration im Blut reguliert (9). EPO bindet an seinen Rezeptor auf erythroiden Progenitorzellen und stimuliert ihre Proliferation, Differenzierung und Resistenz gegenüber dem programmierten Zelltod (Apoptose). Daraus resultiert eine Expansion erythroider Progenitorzellen (BFU-E und CFU-E), eine vorzeitige Freisetzung reifer Normoblasten aus dem Knochenmark und eine Erhöhung des pro einzelnen Erythrozyten synthetisierten Hämoglobins.

Anwendungsgebiete und klinische Studien: Neben den seit mehreren Jahren etablierten Anwendungsgebieten (renale Anämie, Unterstützung der autologen Blutgewinnung) kann Epoetin alfa (Erypo) seit Mitte des Jahres 2000 entsprechend einer Indikationserweiterung "zur Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und Multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion auf Grund des Allgemeinzustands (z.B. kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie zu Beginn der Chemotherapie) besteht", verordnet werden (vgl. [AMB2000, 34, 77](#) und [2001, 35, 55a](#)). Für Epoetin beta (NeoRecormon) erfolgte Anfang 2001 eine Erweiterung des Anwendungsgebiets – bisher: Vorbeugung und Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren unter platinhaltiger Chemotherapie – "zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit Multiplem Myelom, niedrig-malignem Non-Hodgkin-Lymphom oder chronischer lymphatischer Leukämie, die einen relativen Erythropoietinmangel aufweisen und eine antitumorale Therapie erhalten".

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1999, die bis Mai 1996 publizierte klinische Studien zur Wirksamkeit von rhEPO bei Tumorpatienten berücksichtigte, ergab, daß etwa 79% der Patienten mit Plasmozytom, 40% der Patienten mit soliden Tumoren, jedoch nur 13% der Patienten mit myelodysplastischem Syndrom auf die Gabe von rhEPO ansprechen (10). Als Ansprechen wurde ein Anstieg des Hämatokrit-

Wertes um 6%-Punkte bzw. des Hämoglobin(Hb)-Werts um 2,0 g/dl gewertet. Wichtige Zusatzinformationen ergab eine neuere Metaanalyse zur Wirksamkeit der rhEPO-Behandlung bei Patienten mit Tumortherapie-assoziiertes Anämie (7). Diese Metaanalyse berücksichtigte ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (n = 22), die bis 1999 publiziert worden waren mit insgesamt 1927 Patienten (auswertbar: 1838 = 95%). Ziel der Metaanalyse war es, die Wirksamkeit von rhEPO auf die Transfusionshäufigkeit und auf die "Lebensqualität" quantitativ zu erfassen. Darüber hinaus sollte ermittelt werden, ob ein Beginn der Gabe von rhEPO schon bei höheren Hb-Werten die Therapieergebnisse günstig beeinflusst. Alle bisher durchgeführten klinischen Studien verglichen die Behandlung mit rhEPO (zusätzliche Transfusion, falls erforderlich) mit der alleinigen Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Angaben zum Einfluß von rhEPO auf die Transfusionshäufigkeit fanden sich in 14 Studien und statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der mit rhEPO behandelten Patientengruppe in 6 Studien. Klinische Studien, die höheren Qualitätsansprüchen genügen (d.h. doppelblinde Studien mit 10% Patientenausschlüssen) zeigten einen signifikant geringeren Effekt von rhEPO auf die Transfusionshäufigkeit (Odds ratio: 0,45; Odds ratio = relative Wahrscheinlichkeit, daß mit rhEPO behandelte Patienten transfundiert werden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe) als Studien mit schlechterer Qualität (Odds ratio: 0,14). Die basierend auf den Ergebnissen der Studien mit besserer Qualität ermittelte "Number Needed to Treat" (NNT) beträgt 5,2 und bedeutet, daß etwa fünf Patienten mit rhEPO behandelt werden müssen, um während einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen bei einem anämischen Patienten mit einem Hb-Wert \leq 10g/dl eine Transfusion zu vermeiden. Insgesamt wurde in neun klinischen Studien der Einfluß von rhEPO auf die "Lebensqualität" analysiert, wobei jedoch nur in sieben Studien statistische Vergleiche zwischen Kontroll- und rhEPO-Arm durchgeführt wurden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des rhEPO-Armes fand sich nur in zwei klinischen Studien, in denen Patienten mit mittleren Hb-Ausgangswerten von 10,0 g/dl oder weniger behandelt wurden. Eine Metaanalyse hinsichtlich des Einflusses von rhEPO auf die "Lebensqualität" war nicht möglich, da in den Studien unterschiedliche Meßinstrumente zur Ermittlung der "Lebensqualität" benutzt wurden. Überzeugende Evidenz, daß rhEPO die Häufigkeit von Transfusionen vermindert, resultiert aus klinischen Studien, in denen Patienten mit mittleren Hb-Werten von 10,0 g/dl oder weniger eingeschlossen wurden. Ausreichende Evidenz zur Beantwortung der Frage, ob ein Beginn der rhEPO-Gabe bei Hb-Werten $>$ 10,0 g/dl mehr Patienten eine Transfusion erspart oder die "Lebensqualität" verbessert, liegt nicht vor. Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Therapie mit rhEPO (z.B. die endogene EPO-Konzentration im Serum vor Therapiebeginn bzw. das Verhältnis der gemessenen zur an Hand des Hb-Werts vorhergesagten EPO-Konzentration im Serum) wurden in den kontrollierten klinischen Studien nicht ermittelt, allerdings auch nicht systematisch analysiert.

Die Metaanalyse der randomisierten klinischen Studien deckte zahlreiche Mängel auf u.a. im Design sowie in der Analyse und der Interpretation der Ergebnisse. Zukünftige Studien sollten deshalb die kürzlich revidierten CONSORT (**C**onsolidated **S**tandards of **R**eporting **T**rials)-Empfehlungen beachten (11; s.a. [AMB 2001, 35, 46](#)), den Grenzwert für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten genauer festlegen und Patienten prospektiv hinsichtlich relevanter klinischer Merkmale (z.B. Tumortyp, vorausgegangene Behandlung, verabreichtes Therapieregime, prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen) stratifizieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: rhEPO wird meistens gut vertragen. Sehr selten wurden Grippe-ähnliche Symptome nach Erstinjektion, Hautausschlag, Hypertonie, Kopfschmerzen, thromboembolische Komplikationen, Knochen- oder Muskelschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle beschrieben. Das Auftreten einer Hypertonie steht vermutlich im Zusammenhang mit dem Anstieg des Hb-Werts. Deshalb sollten Hb-Werte > 14,0 g/dl unter der Therapie mit rhEPO vermieden werden. Ob eine transfusionsbedürftige isolierte Erythroblastopenie (erworbene "Pure Red-Cell Aplasia"), wie sie nach rhEPO-Behandlung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sehr selten beobachtet wurde (Bildung neutralisierender Antikörper gegen rhEPO), auch bei Patienten mit Tumoranämie auftreten kann, ist nicht bekannt (49).

Kosten: Eine Therapie von acht Wochen mit rhEPO in der derzeit empfohlenen Dosierung (3 mal 150 I.E./kg Körpergewicht und Woche s.c.; bei ungenügendem Anstieg der Retikulozyten bzw. des Hb-Werts Steigerung der Dosis auf 3 mal 300 I.E./kg Körpergewicht und Woche s.c.) kostet bei einem 70 kg schweren Patienten ca. 4910 € bzw. bei Dosissteigerung nach 4 Wochen ca. 7415 € (Grundlage der Berechnung: Preise in der Roten Liste 2001). Bei s.c. Applikation können auf Grund der günstigen Pharmakokinetik gegenüber der i.v. Gabe 23-52% der Dosis gespart werden. Der Arzneiverordnungs-Report 2001 ergibt für 2000 deutlich gestiegene Verordnungen (Definierte Tagesdosen = DDD, Änderung gegenüber 1999: +12,3%; Umsatz +24,1%; 1) von Epoetin alfa und beta, wobei genaue Angaben zur Zahl der Verordnungen für die onkologischen Indikationen nicht vorliegen. In Österreich zählte rhEPO 1998 zu den wachstumsstärksten Arzneimittelgruppen, und der Umsatz von rhEPO für onkologische Indikationen wird auf 50-64 Mio. € geschätzt (C. Wild, TA-Datenbank-Nachrichten). In den USA beträgt der Umsatz von rhEPO für onkologische Indikationen bei ca. 200000 jährlich behandelten Patienten etwa 2,5 Mrd. \$, in Deutschland 220 Mio. € (1, 13).

Empfehlung zur rationalen Verordnung: rhEPO ist für die Behandlung der Tumor-assoziierten Anämie (Hb ≤ 10,5 g/dl) bei Patienten mit malignen Lymphomen, Plasmozytom oder soliden Tumoren, die vor Beginn der Chemotherapie oder nach dem ersten Therapiezyklus eine Anämie haben, ein geeignetes, jedoch teures Arzneimittel, das zum Anstieg des Hb-Werts führen und den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten reduzieren kann. Die Metaanalyse der bisher vorliegenden kontrollierten klinischen Studien zur Therapie der Tumortherapie-assoziierten Anämie mit rhEPO ergab, daß etwa fünf Patienten mit rhEPO behandelt werden müssen, um einem Patienten eine Transfusion zu ersparen (7; s.a. [AMB 2002, 36, 12](#)). Eine Therapie mit rhEPO bei Tumorpatienten darf nur begonnen werden, wenn andere Ursachen für die Anämie (z.B. Mangel an nutritiven Faktoren wie Eisen, Vitamin B₁₂, Folsäure) ausgeschlossen worden sind. Die derzeit empfohlene Dosierung von rhEPO beträgt 3 mal 150 I.E./kg Körpergewicht und Woche. Bei ungenügendem Anstieg der Retikulozyten bzw. des Hb-Werts kann eine Steigerung der Dosis auf 3 mal 300 I.E./kg Körpergewicht und Woche versucht werden, wobei Evidenz für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Tumorpatienten nicht vorliegt. Randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit der zumindest in den USA bereits häufig verabreichten Dosis von einmal 40000 I.E./Woche und ggf. Erhöhung der Dosis nach 4-6 Wochen liegen nicht vor. Eindeutige Aussagen zum Einfluß von rhEPO auf die "Lebensqualität" von Tumorpatienten und Kosten-/Effektivitäts-Analysen dieser Therapie sind anhand der vorliegenden Studien nicht möglich. Diese Fragen sollten ebenso wie die Definition prädiktiver Faktoren in weiteren

prospektiven kontrollierten Therapiestudien untersucht werden.

Intravenöse Immunglobuline in der Hämatologie

Intravenös verabreichbare Immunglobuline (IVIG) sind in den letzten 10-15 Jahren neben den etablierten Anwendungsgebieten (Substitution bei primären oder sekundären Antikörpermangel-Syndromen) zunehmend häufig zur Behandlung von Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Ursache (z.B. idiopathische thrombozytopenische Purpura, autoimmunhämolytische Anämie, Hemmkörperhämophilie, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Dermatomyositis, Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis) und bei Sepsis eingesetzt worden. So ist z.B. der Verbrauch von IVIG in den Niederlanden (15 Mio. Einwohner) von 150 kg im Jahr 1990 auf 250 kg im Jahr 1995 (14) gestiegen, und in Deutschland betrug der Umsatz im Jahr 2000 98 Mio. € (+22% gegenüber 1999; 1, 15). Da mehr als 50% der Verordnungen von IVIG die sog. "Off-Label-Therapie" betreffen und für viele Erkrankungen außerhalb der zugelassenen Indikationen gesicherte Erkenntnisse zur Wirksamkeit aus kontrollierten klinischen Studien nicht vorliegen, sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Empfehlungen zum Einsatz von IVIG in prophylaktischer und in therapeutischer Absicht herausgegeben worden (16-19). Anhand einer systematischen Auswertung der in der englischen Fachliteratur zwischen 1981 und 1997 publizierten Arbeiten konnte kürzlich gezeigt werden, daß IVIG alleine in der Hämatologie bei 28 unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt wurden (14). Für die meisten dieser Erkrankungen liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Konsensus-Erklärungen für die "Off-Label-Therapie" raten entweder von einer IVIG-Gabe ab (z.B. bei aplastischer Anämie oder mikroangiopathischer hämolytischer Anämie) oder empfehlen den Einsatz nur nach Versagen der Standardtherapie bzw. bei Kontraindikationen für die Standardtherapie (z.B. bei autoimmunhämolytischer Anämie; 20). Am Beispiel der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des Multiplen Myeloms soll die vorliegende Evidenz für die Gabe von IVIG und Empfehlungen für den rationalen Einsatz kurz diskutiert werden.

Wirkungsmechanismus: IVIG-Präparationen enthalten > 97% intakte polyspezifische IgG-Moleküle mit einer Verteilung der IgG-Subklassen ähnlich wie im normalen Serum. Daneben finden sich in IVIG Spuren von IgA und IgM, löslichen CD4-, CD8- und HLA-Molekülen, verschiedene Zytokine sowie Antikörper gegen eine große Zahl von Zytokinen, deren physiologische und klinische Relevanz jedoch noch unklar ist (21). Die Halbwertszeit der IVIG beträgt ungefähr drei Wochen; ihr Wirkungsmechanismus ist komplex und nur z.T. bekannt. Er umfaßt neben der Substitution von IgG-Antikörpern (z.B. im Rahmen sekundärer Antikörpermangel-Syndrome bei CLL oder Multiplem Myelom), die Blockade von Fc-Rezeptoren, die Hemmung der Komplementaktivierung, die Zufuhr anti-idiotypischer Antikörper, Anti-Zytokineffekte, die Modulation von B- und T-Zell-Aktivierung und die verstärkte Clearance von Autoantikörpern (21). Diese Aktivitäten spiegeln die Funktionen zirkulierender Immunglobuline für die Homöostase des normalen Immunsystems wider.

Anwendungsgebiete und klinische Studien: Im Jahre 1996 sind von der American Society of Hematology (ASH) evidenzbasierte Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der ITP bei Kindern,

Erwachsenen, Schwangeren und Neugeborenen (von Müttern mit ITP) publiziert worden (22; s.a. [AMB 1997, 31, 38](#) und [53a](#)). Die Erarbeitung dieser Richtlinien, die u.a. auf einer gründlichen Literatursuche aus den Jahren 1966-1994 basierte, wurde durch die Tatsache erschwert, daß für fast alle klinisch relevanten Aspekte die Evidenz der Kategorie I (d.h. aus randomisierten klinischen Studien) fehlte und Empfehlungen häufig nur auf der Basis von Evidenz der Kategorie V (d.h. kleine Fallstudien ohne Kontroll-Gruppe) gegeben werden konnten. Die meisten Studien wählten zudem als primären Endpunkt den Surrogatmarker "Anstieg der Thrombozyten" an Stelle klinisch relevanter Endpunkte, wie z.B. Häufigkeit von Blutungskomplikationen, Rezidive, Entwicklung einer chronischen ITP oder Letalität (50). Von acht bis 1997 publizierten randomisierten Studien zur Wirksamkeit von IVIG bei ITP wurden sieben bei Kindern mit neu diagnostizierter, unbehandelter ITP durchgeführt (14). Während für Kinder Evidenz der Kategorie I hinsichtlich eines rascheren Anstiegs der Thrombozyten nach IVIG vorliegt, findet sich in der Literatur für Erwachsene mit ITP keine Evidenz für die Wirksamkeit einer initialen Gabe von IVIG. Auch für die klinisch häufig durchgeführte Gabe bei Patienten, die gegenüber der initialen Behandlung mit Kortikosteroiden refraktär waren, liegt nur Evidenz der Kategorie V vor. Dementsprechend konnten evidenzbasierte Richtlinien für die Gabe von IVIG bei Erwachsenen mit ITP nicht formuliert werden. Es wurden daher nur Empfehlungen ausgesprochen, die auf der (subjektiven) Meinung der dem Komitee angehörenden Hämatologen basieren (22). Auch für die Beantwortung der wegen der Kosten wichtigen Frage nach der Dosierung der IVIG bei ITP existieren nur wenige randomisierte Studien mit kleinen Patientenzahlen, die keine endgültige Aussage erlauben. Nachdem ursprünglich eine Dosierung von 0,4 g/kg Körpergewicht/d über fünf Tage bzw. von 1 g/kg/d an zwei aufeinander folgenden Tagen empfohlen wurde, ergaben randomisierte Studien keinen Vorteil der zweimaligen Gabe von 1 g/kg/d gegenüber der einmaligen Gabe dieser Dosis (23); es fand sich jedoch ein Vorteil einer einmaligen Dosis von 1 g/kg/d gegenüber 0,5 g/kg/d (24).

Patienten mit CLL oder Multiplem Myelom haben neben Störungen der zellulär vermittelten Immunität und neben unspezifischen Defekten der Monozyten, NK-Zellen und Komplementaktivierung häufig eine Hypogammaglobulinämie, die sie für z.T. lebensbedrohliche bakterielle Infektionen anfällig macht. Die Hypogammaglobulinämie kann durch Therapiemaßnahmen (z.B. Kortikosteroide, alkylierende Zytostatika, Purin-Analoga, monoklonale Antikörper, Hochdosis-Chemotherapie) noch verstärkt werden. Darüber hinaus haben insbesondere Patienten mit CLL häufiger Autoimmunopathien, wie z.B. autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) und ITP (25). Es war deshalb naheliegend, den Wert der IVIG als Substitution bei Hypogammaglobulinämie zur Infektionsprophylaxe und Behandlung der autoimmun bedingten Zytopenien zu untersuchen. Bei Patienten mit CLL und Hypogammaglobulinämie und/oder häufigen bakteriellen Infektionen wurden bisher vier randomisierte Studien (IVIG versus Plazebo oder versus keine Therapie) durchgeführt, die alle eine Reduktion schwerer bakterieller Infektionen nach IVIG ergaben (14). Eine weitere randomisierte Studie verglich zwei unterschiedliche Dosierungen der IVIG (0,25 g/kg versus 0,5 g/kg jeweils alle vier Wochen); die höhere Dosierung brachte keinen Vorteil (26). Die Wirksamkeit einer prophylaktischen antibiotischen Therapie bei Patienten mit CLL wurde bisher nicht mit der von IVIG verglichen. Bei Patienten mit Multiplem Myelom konnten IVIG in einer doppelblinden randomisierten Studie bakterielle Infektionen reduzieren, wobei insbesondere Patienten mit schlechtem Ansprechen auf eine Pneumovax-Vakzinierung und guter

Knochenmarkfunktion profitierten (27). Kontrollierte klinische Studien zum Einsatz von IVIG bei Patienten mit CLL und AIHA oder ITP liegen nicht vor. Ein Therapieversuch mit IVIG sollte deshalb nur nach Versagen der Standardtherapie bzw. bei schwerer Blutungsneigung erfolgen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Bei den UAW von IVIG muß zwischen häufigen Allgemeinreaktionen (Fieber, Schüttelfrost, gastrointestinale Beschwerden, Kopf-, Glieder-, Rückenschmerzen, Dyspnoe, Bronchospasmus), seltenen echten allergischen Reaktionen (Atemnot, Schwindel, Kreislaufkollaps bis hin zur Bewußtlosigkeit) und schweren, fast ausschließlich bei Patienten mit angeborenem selektivem IgA-Mangel auftretenden anaphylaktischen Reaktionen unterschieden werden (17, 28). Die Allgemeinreaktionen treten in Abhängigkeit von der verabreichten Einzeldosis und der Infusionsgeschwindigkeit bei 2-6% der Patienten auf und werden häufiger bei Patienten mit Antikörpermangel-Syndromen beobachtet (28). Für die Allgemeinreaktionen werden u.a. eine rasche Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen mit Überforderung nachgeordneter Abbaumechanismen und eine dosisabhängige Ausschüttung endogener Kinine und/oder Mediatoren verantwortlich gemacht. In den letzten Jahren häufen sich Berichte über UAW einer hochdosierten IVIG-Therapie an den Nieren (Auslösung eines akuten Nierenversagens; 29). Als Risikofaktoren gelten eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion, Diabetes mellitus und höheres Lebensalter. Die Pathogenese der durch IVIG ausgelösten Nierenschädigung ist unklar. Diskutiert werden u.a. eine osmotisch bedingte Schädigung der proximalen Nierentubuli durch den Zusatz stabilisierender Stoffe (z.B. Saccharose) und ischämische Störungen. Die für IVIG üblichen Reinigungsschritte über die Cohn-Fraktionierung hinaus gelten als sicher im Hinblick auf die Virusinaktivierung gegenüber Hepatitis B und C und HIV. Heute dürfen nur noch IVIG zugelassen werden, für deren Herstellung Plasma von Anti-HBV-, Anti-HCV- und HIV-negativen Spendern verwendet wurde.

Kosten: Die Behandlung mit IVIG ist sehr teuer, insbesondere bei längerer oder hochdosierter Gabe (z.B. bei ITP). Die Apotheken-Verkaufspreise (Grundlage: Rote Liste 2001) schwanken für 1,0 g der verschiedenen 7S-IVIG-Präparate zwischen 74 und 113 €. Demgegenüber liegen die Kosten für 1,0 g in Krankenhausapotheken bei ca. 26 €. Eine einmalige Substitution von IVIG (0,4 g/kg Körpergewicht) bei einem 70 kg schweren Patienten (z.B. mit CLL) kostet dementsprechend im ambulanten Bereich ca. 2140 € und stationär ca. 716 €. Diese Substitution muß bei entsprechender Indikation (s.o.) alle 3-4 Wochen wiederholt werden. Die Behandlung der ITP mit IVIG (1,0 g/kg) bei einem 70 kg schweren Patienten kostet ambulant ca. 5370 € und stationär 1790 €. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit, die Indikation für IVIG stets genau zu prüfen und die Dosierung entsprechend den aktuellen Richtlinien vorzunehmen (16-19, 22).

Empfehlung zur rationalen Verordnung: Die Empfehlungen zur Gabe von IVIG bei ITP orientieren sich derzeit an den Richtlinien der ASH (22; s.a. AMB [1997](#), [31](#), [38](#) und [53b](#)). Eine Untersuchung in Großbritannien zur Behandlung der akuten ITP bei Kindern hat die Schwierigkeiten bei der Umsetzung dieser Richtlinien in die klinische Praxis eindrucksvoll verdeutlicht (30). In dieser Auswertung erhielten 94 von insgesamt 356 Kindern mit Thrombozytenwerten 20/nl IVIG als initiale Therapie, obwohl hierfür keine Indikation (z.B. Blutungsneigung) vorlag. Es darf vermutet werden, daß auch Erwachsene mit ITP zu häufig bzw. in zu hoher Dosierung IVIG erhalten und hierdurch erhebliche Kosten verursacht werden. Die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

ausgesprochene Empfehlung, Patienten mit Multiplm Myelom und CLL mit schwerer sekundärer Hypogammaglobuliämie und wiederholten Infektionen mit IVIG (Dosis: 0,2-0,4 g/kg alle 3-4 Wochen) zu substituieren (31), wird nur durch wenige randomisierte Studien mit kleinen Patientenzahlen gestützt. Alternative, kostengünstigere Therapiestrategien (z.B. prophylaktische Gabe von Antibiotika) sind bisher leider nicht in kontrollierten klinischen Studien geprüft worden.