

IMMUNGLOBULINTHERAPIE BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

Michael Meurer, Dresden

6. Immundiagnostisches Meeting

Dresden, den 8. Oktober 2008

IVIG BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

Blasenbildende
Autoimmunkrankheiten

Vaskulitiden

Kollagenosen

Toxische epidermale
Nekrolyse

PROBLEMATIK BEI IMMUNSUPPRESSION

Kurzfristig

Knochenmark-
depression

Hepatotoxizität

Nephrotoxizität

Mittelfristig

Opportunistische
Infektionen

- Viren
- Bakterien
- Pilze

Langfristig

Tumorinduktion

- Lymphome
- Kaposi-Sarkome
- Nierenzell-Ca
- Hauttumoren



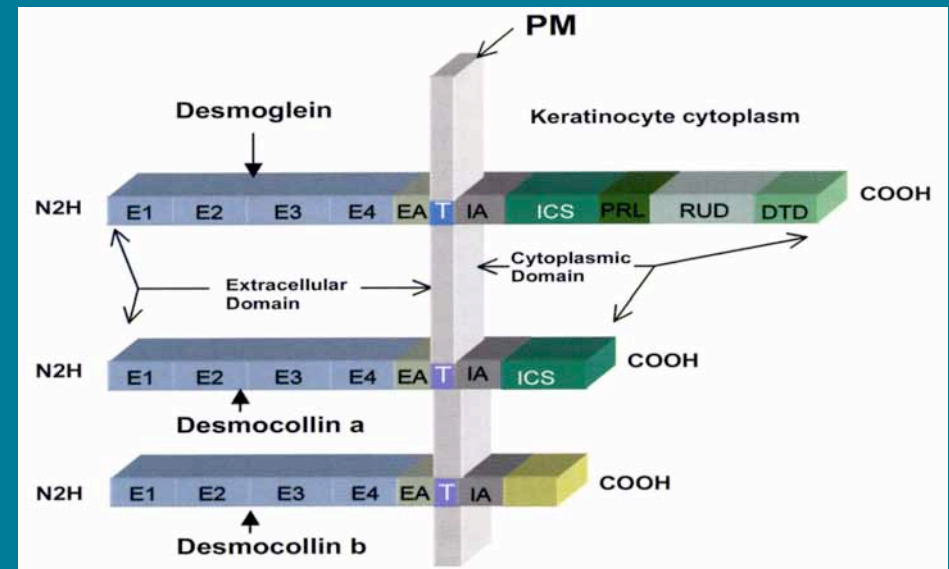
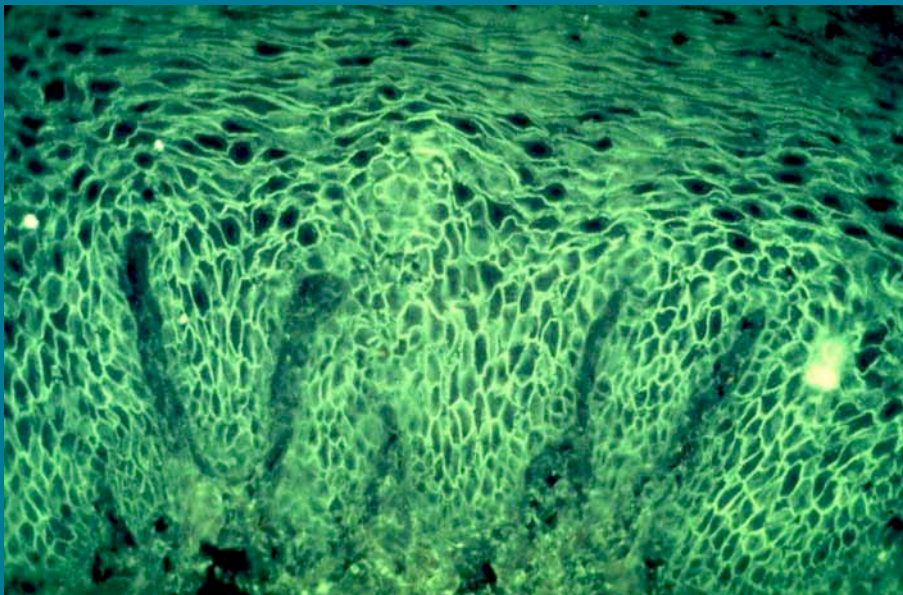
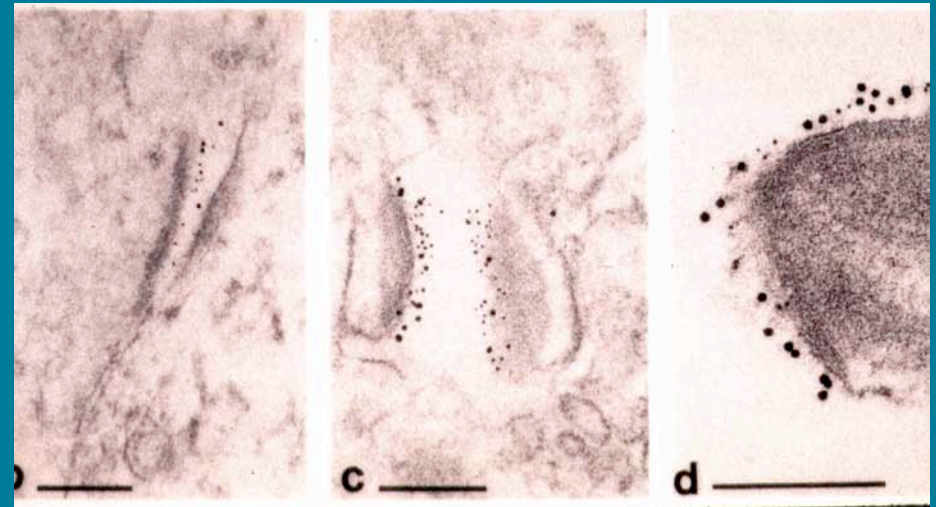
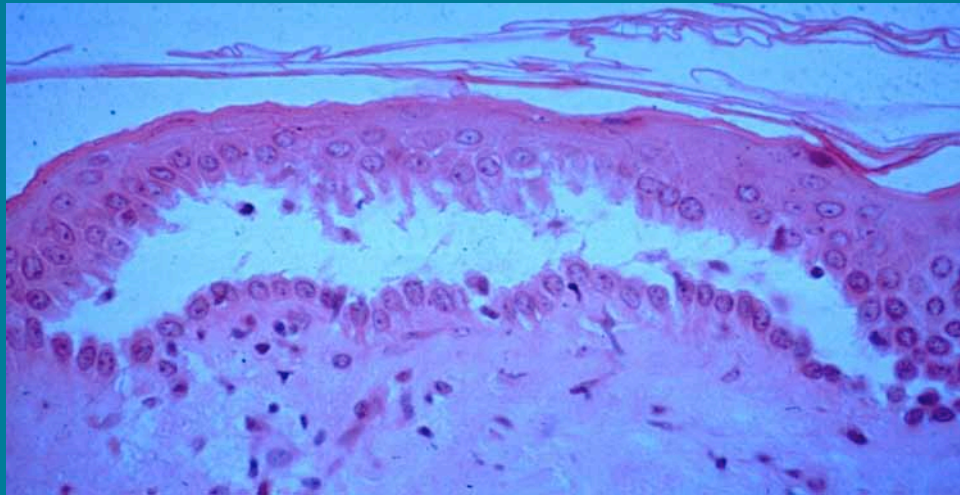
IVIG BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

Blasenbildende
Autoimmunkrankheiten

Vaskulitiden

Kollagenosen

Toxische epidermale
Nekrolyse





INDIKATION VON IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

1. Therapierefraktärer Verlauf unter Standardtherapie
2. Progressiver, lebensbedrohlicher Verlauf unter Standardtherapie
3. Kontraindikation für Standardtherapie

3a. Steroide:

entgleister Diabetes mellitus, Katarakt, Glaukom, signifikante Osteoporose, aseptische Knochennekrose, GI-Ulzera, -Blutungen, Pseudotumor Cerebri, aplastische Anämie, Knochenmarkssuppression, Steroid-induzierte Myopathien und Psychosen, unbeherrschbare Infektionen, Immunsuppression

3b. Immunsuppressiva:

- Knochenmarksdepression, klinisch signifikante Neutropenie, Anämie,
- relevante Leber-, Nierenschädigung,
- bekannte Neoplasie (aktuell oder in Anamnese)
- schwere Infektionen
- Immunsuppression

IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Krankheitsbilder mit dokumentierter Wirksamkeit von IVIG

1. Pemphigusgruppe

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus foliaceus
- paraneoplastischer Pemphigus (Einzelfälle)

2. Pemphigoidgruppe

- Bullöses Pemphigoid
- Schleimhautpemphigoid
- Lineare IgA-Dermatose (Einzelfälle)
- Herpes gestationis (Einzelfälle)

3. Epidermolysis bullosa acquisita

IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

1. Pemphigusgruppe

- Pemphigus vulgaris (ca. 70 Fälle, Einzelbeschreibungen, aber auch größere Kohorten von 20 Patienten)
- Pemphigus foliaceus (ca. 30 Fälle)

- Dosis: 1.2-2 g/kg KG
- Gabe: 2-5 Tage, 2-6 wöchige Intervalle (Ø 4 Wochen)
- Anzahl: 12-35 Zyklen, Ø : ca. 20 Zyklen
- Dauer: 23-35 Monate, Ø : ca. 27 Monate

- Verbesserung häufig nach 4-5 Monaten
- Ansprechen ca: 80 %, Remission: 2-5 Jahre

- Monotherapie auch wirksam, wenige Patienten häufiger in Kombination mit Steroiden/Immunsuppressiva
- „Spareffekt“ für die Begleitmedikation bis komplettes Aussparen
- Abfall des Titers der IIF, Desmoglein-Ak-Titer im ELISA

IVIG BEI PV: KASUISTIK

69-jährige Patientin

Anamnese Seit 6 Monaten ausgedehnte Erosionen an Schleimhäuten und Rumpf

Befund PV durch Histologie, DIF und IIF (PV-AK 1/160) gesichert

Therapie Methylprednisolon 2 mg/kg/KG po

- Kaum Ansprechen der Schleimhautläsionen
- Gewichtsverlust/Diabetes/arterieller Hypertonus

IVIG BEI PV: KASUISTIK

| | |
|----------|--|
| Verlauf | Entwicklung starker Kopfschmerzen |
| Befund | Im NMR Thrombose der sagittalen sigmoidalen Sinusvenen |
| Therapie | Absetzen der Steroide, intensivmedizinische Betreuung mit Heparinthrombolyse |



Messer G, Sitzmann N, Feucht H, Meurer M (1995) High-dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 133: 1014-1016

IVIG BEI PV: KASUISTIK

| | |
|----------|--|
| Verlauf | Nach 4 Monaten ausgedehntes Rezidiv des PV |
| Therapie | IVIG 0,25 g/kg/KG tgl iv über 5 Tage; insgesamt 3 Zyklen in 2-wöchigen Abständen Anschließend MTX (22,5 mg/ Wo), Methylprednisolon 40 mg tgl, unter Antikoagulation |
| Verlauf | Vollremission innerhalb von 3 Monaten, Absetzen der Steroidtherapie |



Messer G, Sitzmann N, Feucht H, Meurer M (1995) High-dose intravenous immunoglobulins for immediate control of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 133: 1014-1016

IVIG BEI PV: KASUISTIK

vor IVIG-Therapie



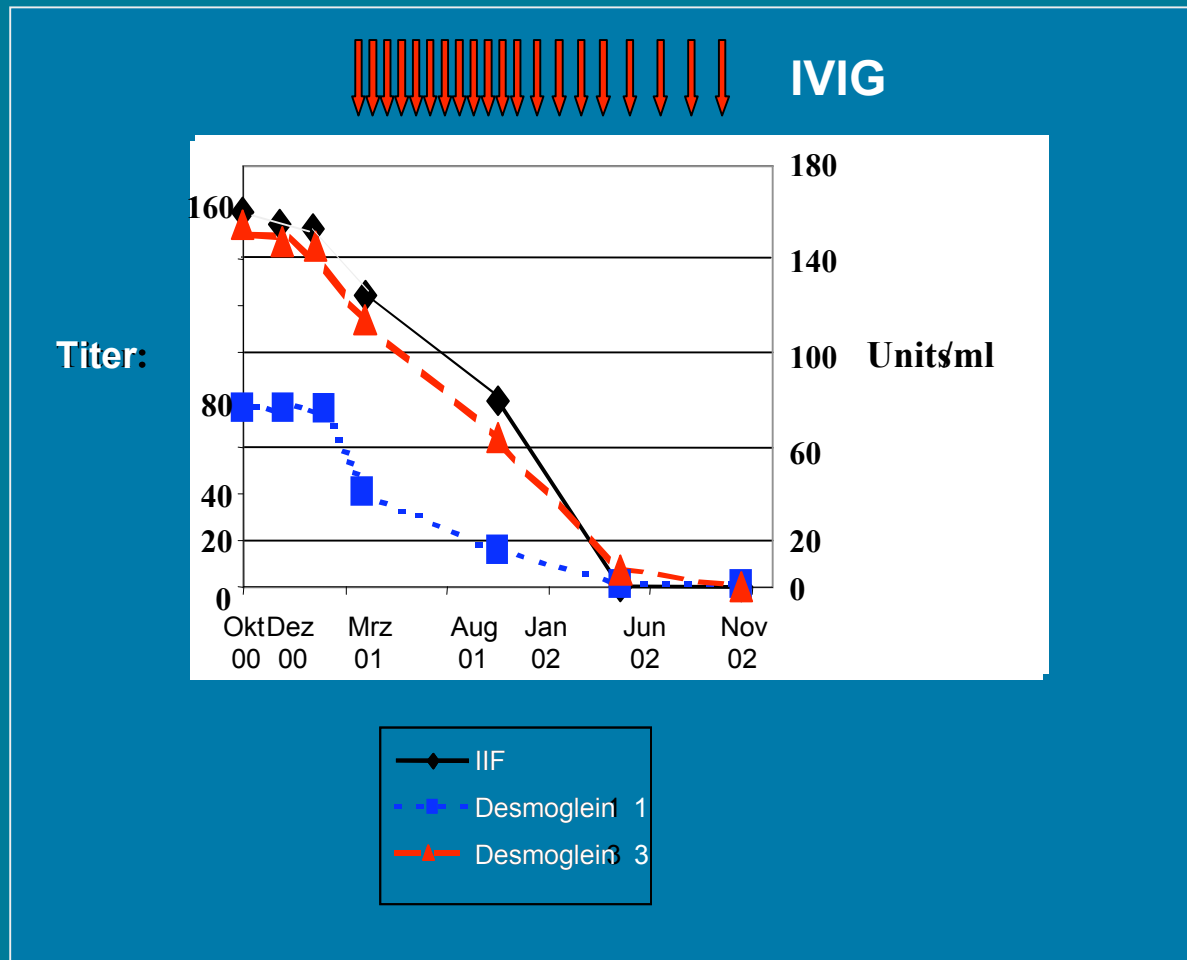
nach 14 Zyklen



PD Dr.Kerstin Steinbrink, Universitatshautklinik Mainz

IVIG BEI PV: KASUISTIK

Indirekte Immunfluoreszenz, Desmoglein 3/1-Antikörper



IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

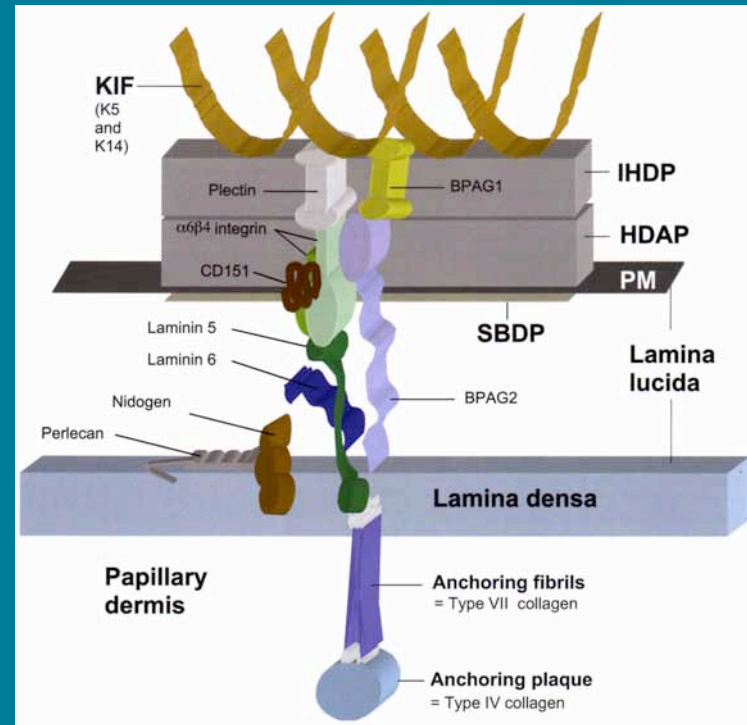
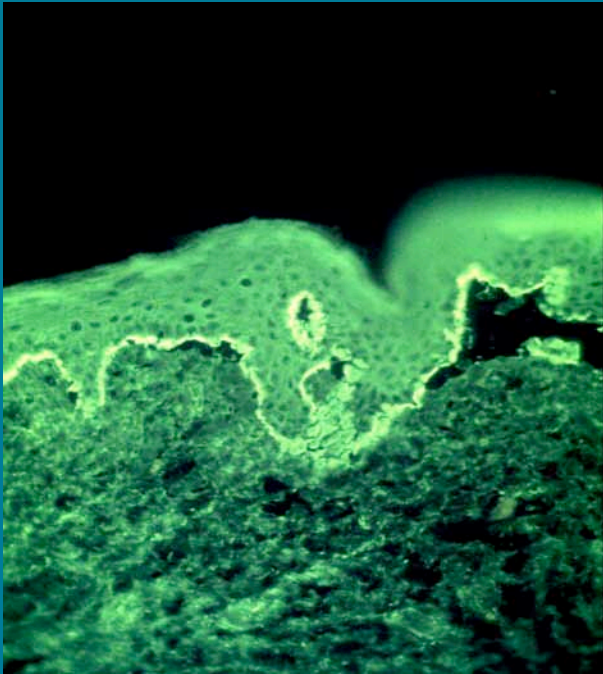
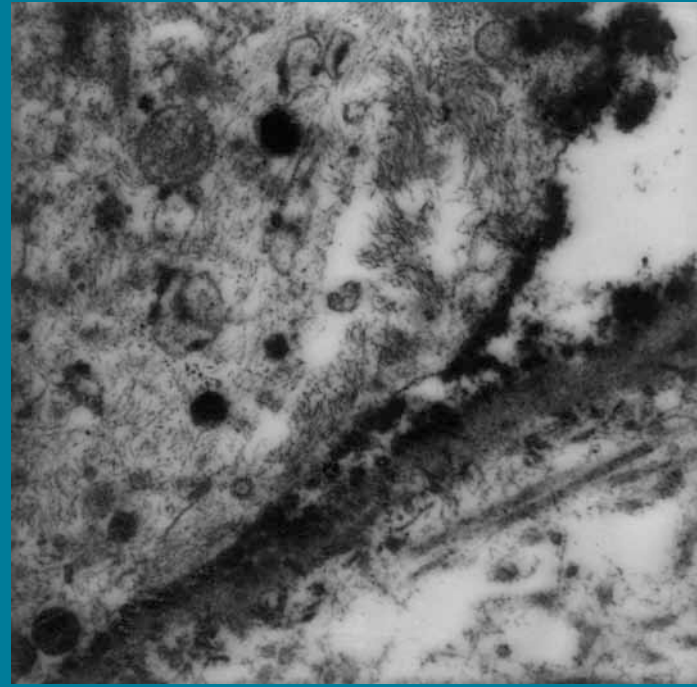
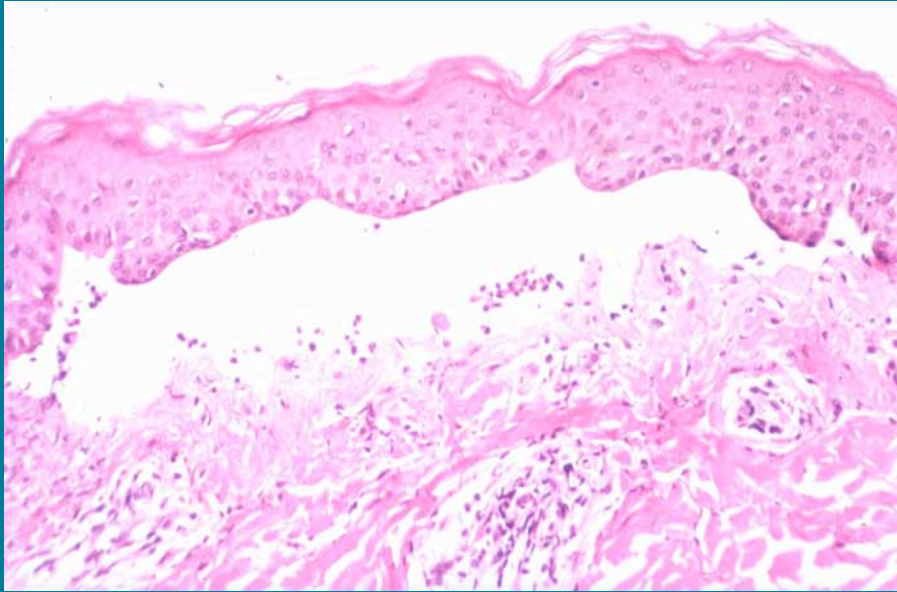
2. Pemphigoidgruppe

- bullöses Pemphigoid (ca. 35 Fälle)

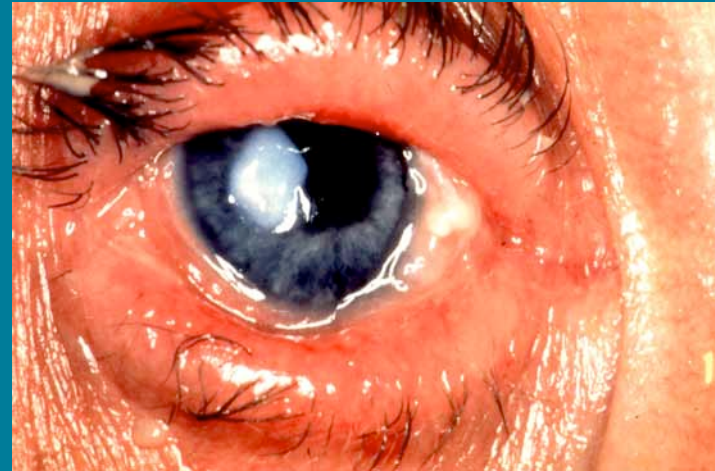
- Dosis: meistens 2 g/kg KG, geringer keine Wirkung
- Gabe: 2-5 Tage, 2-6 wöchige Intervalle (Ø 4 Wochen)
- Anzahl: 10-18 Zyklen, Ø : ca. 15 Zyklen
- Dauer: 20-30 Monate, Ø : ca. 24 Monate

- Verbesserung häufig nach 2-4 Monaten
- Ansprechen ca: 85 %, Remission: 3-5 Jahre

- häufig in Kombination mit Steroiden/Immunsuppressiva
- „Spareffekt“ für die Begleitmedikation bis komplettes Aussparen, nach Absetzen als Monotherapie weiter



VERNARBENDES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOID



IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

2. Pemphigoidgruppe

Schleimhautpemphigoid (ca. 70 Fälle)

- Dosis: meistens 2 g/kg KG
- Gabe: 2-5 Tage, 2-6 wöchige Intervalle
- Remission: 2-5 Jahre
- Monotherapie und in Kombination mit Steroiden/Immunsuppressiva
- „Spareffekt“ für die Begleitmedikation bis komplettes Aussparen
- Zwei Vergleichs-Studien:
Monotherapie IVIG > Immunsuppressive Therapie (kein Dapson)

IVIG BEI BULLÖSEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

- Dosis** 2 mg /kg KG, (selten weniger, z.B. 400 mg/kg KG)
i.v. Applikation über 2-5 Tage
- Intervall** häufig alle 4 Wochen, Verlängerung auf 5, dann 6
Wochen möglich
- Dauer** Zyklenanzahl bei bullösen AI:
je nach Krankheitsbild und zusätzlicher Therapie
unterschiedlich
ca. Ø 18 (12-37) Zyklen, z.B: PV (Ø 20) > BP (Ø 15)
- Kombination** mit Steroiden, anderen Immunsuppressiva, Dapson,
Rituximab
Reduktion der Medikamente, eventuell vollständiges
Absetzen

IVIG BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

Blasenbildende
Autoimmunkrankheiten

Vaskulitiden

Kollagenosen

Toxische epidermale
Nekrolyse

IVIg bei Vaskulitiden

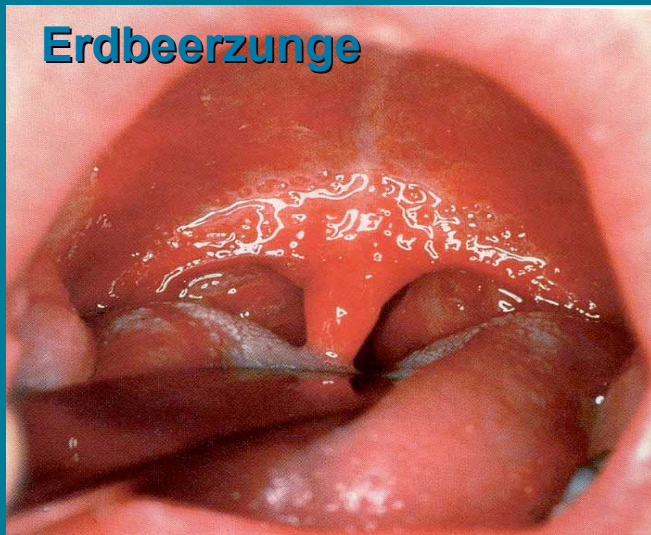
| Disorder | Level of Evidence | Grade of recommendation |
|---|-------------------|---------------------------------------|
| Large-vessel vasculitis Behcet`s disease | IV | D controversial |
| Medium-vessel vasculitis Kawasaki disease Polyarteritis nodosa | I IV | A first-line D controversial |
| Small-vessel vasculitis ANCA-associated vasculitis Leucocytoclastic vasculitis | I IV | B establ. efficacy D controversial |
| Antiphospholipid syndrome Obstetric use Catastrophic APS | II II | C second-third- C line or adjuvant |
| Livedoid vasculitis Pyoderma gangraenosum | III IV | D D |



Scarlatiformes Exanthem



Multiformeartiges Exanthem



Erdbeerzunge



Palmarerythem

Kawasaki Syndrom

Häufigste primäre Vaskulitis des Kindesalters

Epidemiologie:

50% der Erkrankten < 3 Jahre

Inzidenz: Japan 137 / 100.000

China 100 / 100.000

USA: afroamerik. Bev. 25 / 100.000

USA: weiße Bev. < 5 / 100.000

Therapie der 1. Wahl: IVIg 2g/kg KG plus Aspirin

IVIIG bei Vaskulitiden

| Disorder | Level of Evidence | Grade of recommendation |
|---|-------------------|---------------------------------------|
| Large-vessel vasculitis Behcet`s disease | IV | D controversial |
| Medium-vessel vasculitis Kawasaki disease Polyarteritis nodosa | I IV | A first-line D controversial |
| Small-vessel vasculitis ANCA-associated vasculitis Leucocytoclastic vasculitis | I IV | B establ. efficacy D controversial |
| Antiphospholipid syndrome Obstetric use Catastrophic APS | II II | C second-third- C line or adjuvant |
| Livedoid vasculitis Pyoderma gangraenosum | III IV | D D |

IVIG BEI MORBUS WEGENER: KASUISTIK

61-jährige Patientin

Anamnese

Juni 2001: knotige Ulzerationen am Hals links
und Unterschenkel

Ambulante Exzision in HNO → Wundheilungsstörung,
Ulkus

August 2001: Gonarthralgie rechts

AZ, KG ↓

Nasale Sprache



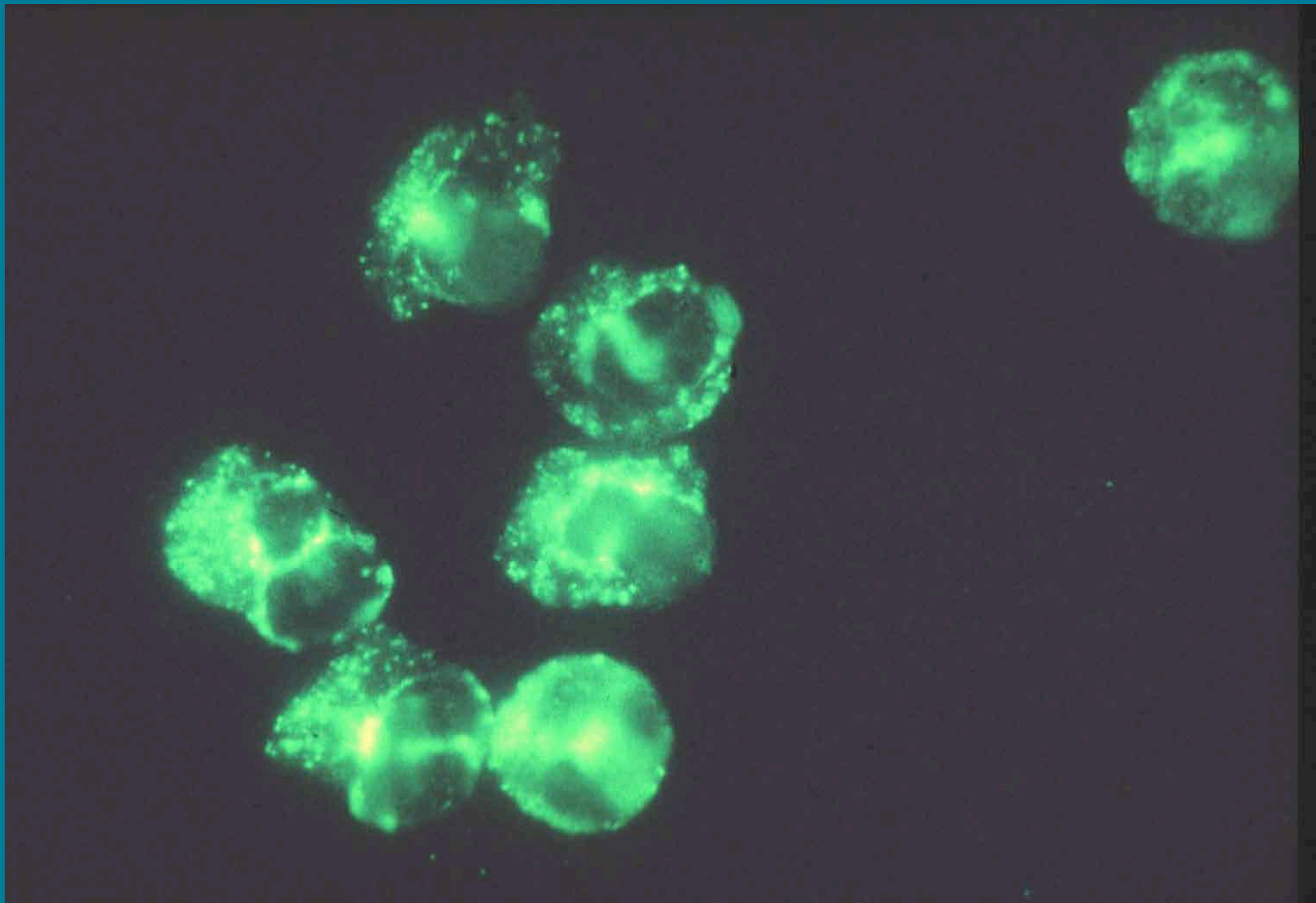
IVIG BEI MORBUS WEGENER: KASUISTIK

Labor

Leukozytose

BSG, CRP, Thrombozyten ↑

cANCA: Titer 1:5120
Feinspezifität gegen Proteinase 3



IVIG BEI MORBUS WEGENER: KASUISTIK

Therapie

Prednisolon 150 mg ... 20 mg

Cyclophosphamid 100 mg ... 125 mg

IVIG 0,4g/kg KG/d über 5 Tage

Gesamtdosis pro Zyklus 2g/kg KG

Insgesamt 4 Zyklen alle 4 Wochen



Aschoff R et al (2003) Hautarzt 54:638-640

IVIG BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

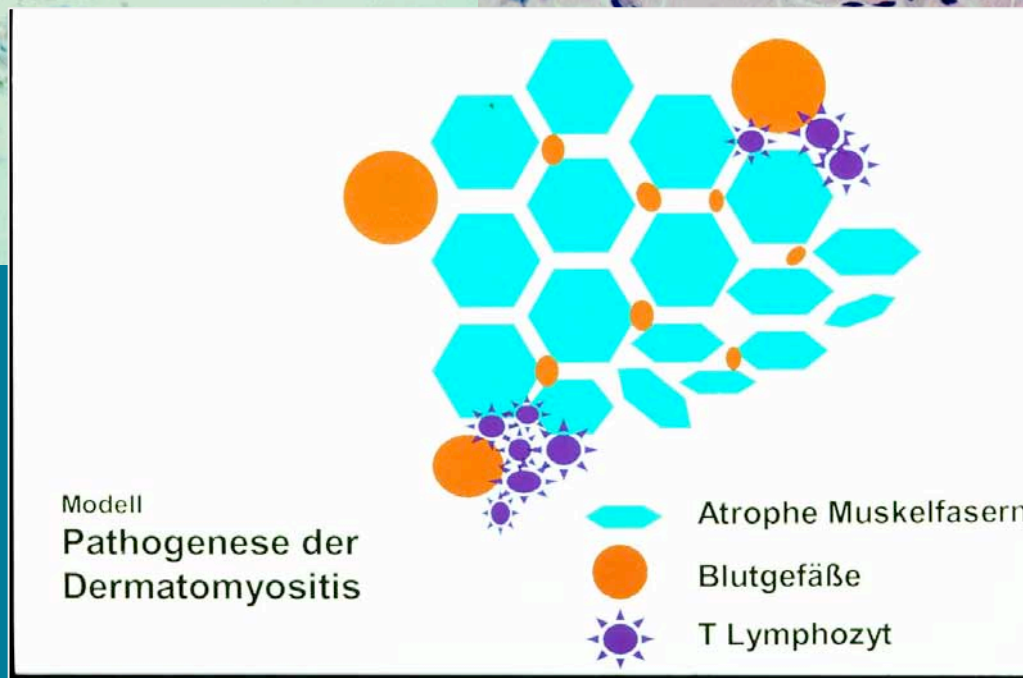
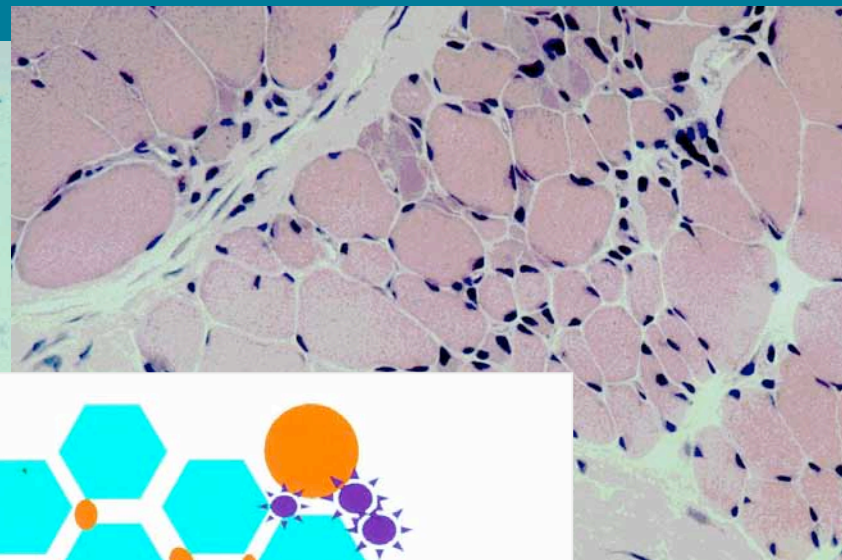
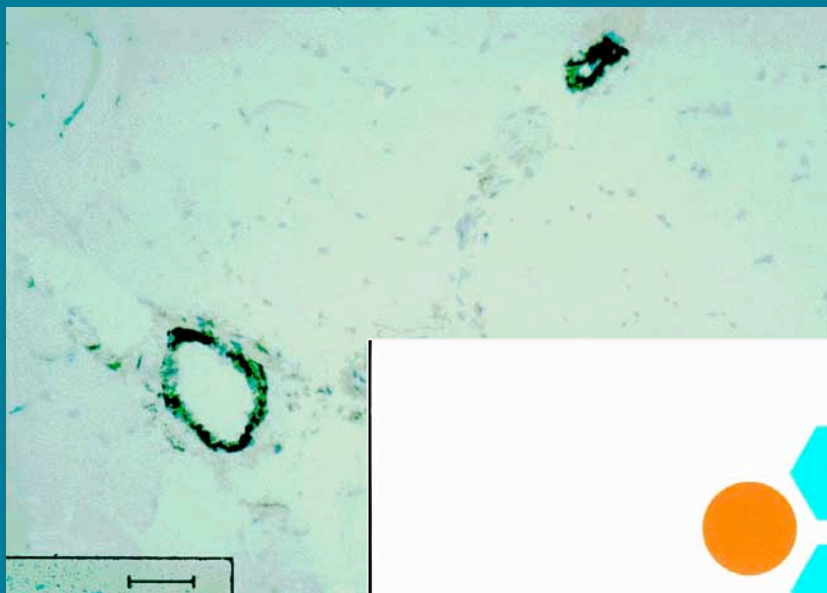
Blasenbildende
Autoimmunkrankheiten

Vaskulitiden

Kollagenosen

Toxische epidermale
Nekrolyse

DERMATOMYOSITIS



**Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan S et al.
A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin
infusions as treatment for dermatomyositis.
N Engl J Med 1993; 329: 1993 - 2000**

Doppelblinde, placebo- kontrollierte Cross-over Studie
15 Patienten (18-55 Jahre)

Teilweises Ansprechen auf medikamentöse Therapien

Aber: erhebliche Nebenwirkungen

8 Patienten IVIG

7 Patienten Placebo

2g/kg KG 1x monatlich für 3 Monate

Cross-over nach 3 Monaten und 1 Monat „Wash-out
Phase“

Prednison 25mg tgl p.o.

Keine nicht-steroidalen Immunsuppressiva

Dalakas MC.

**The role of IVIG in the treatment of dermatomyositis
Int Immunopharmacol 2006; 6: 550-556**

- significant benefit in muscle strength and skin rash in patients with early disease
- resolution of aberrant histopathologic and immunologic parameters
- „IVIG is an effective second line therapy when incomplete response to steroids is experienced“

IVIG BEI DERMATOMYOSITIS: KASUISTIK

77-jähriger Patient

Anamnese 2002 Rektumadenom mit Rektosigmoidresektion,
infrarenales Aortenaneurysma
Seit 2004 Prostatakarzinom und multilokuläres
Harnblasenkarzinom mit Urostoma
Seit 11/2006 Erytheme, Ödeme im Gesicht und
oberen Thoraxbereich; Abgeschlagenheit,
Muskelschmerzen, beginnende Paresen

Befund Myoglobulin 2607 (normal < 70); CK 44,4 (< 3,17);
ANA 1:640; AK gegen Mi-2 Ku und Jo-1 negativ

IVIG BEI DERMATOMYOSITIS: KASUISTIK

77-jähriger Patient

Therapie IVIG 0,4 g/kg/KG tgl iv über 5 Tage, insgesamt 6
Zyklen
Prednisolon 150 mg tgl, zuletzt 10 mg tgl

Verlauf Langsame Besserung der Dermatomyositis
(trotz Rezidivs des Urothelkarzinoms)
Myoglobulin und CK 3/07 im Normbereich

IVIG BEI DERMATOMYOSITIS



27.2.2007

IVIG BEI DERMATOMYOSITIS



11.3.2007





Tausche AK, Meurer M (2001) Mycophenolate mofetil and IVIG for dermatomyositis. *Dermatology* 202: 341-343

IVIG BEI KUTANEM SLE (Toubi et al, Lupus 2000)

11 SLE-Patienten mit kutaner Manifestation
(refraktär auf Steroide und Immunsuppressiva)

Monatliche Infusionen mit 1 g/ kg KG IVIG, dann 04 g/kg KG in den folgenden Monaten

Beobachtungszeitraum: bis zu 6 Monate

Parameter: Klinischer Befund

Ergebnisse: 5/11 Patienten zeigten komplette Remission des kutanen SLE; 2/11 eine partielle Remission

IVIG BEI SCLE: KASUISTIK

Therapie:

Keine Rückbildung der Hautveränderung unter Prednisolon bis 80mg täglich

Seit 21.11.2002 Thalidomid 100mg – 150mg

IVIG 0,4g/kg KG/d über 5 Tage
Gesamtdosis pro Zyklus 2g/kg KG
Insgesamt 3 Zyklen aller 4 Wochen



13.11.2002



13.01.2003



13.11.2002



13.01.2003

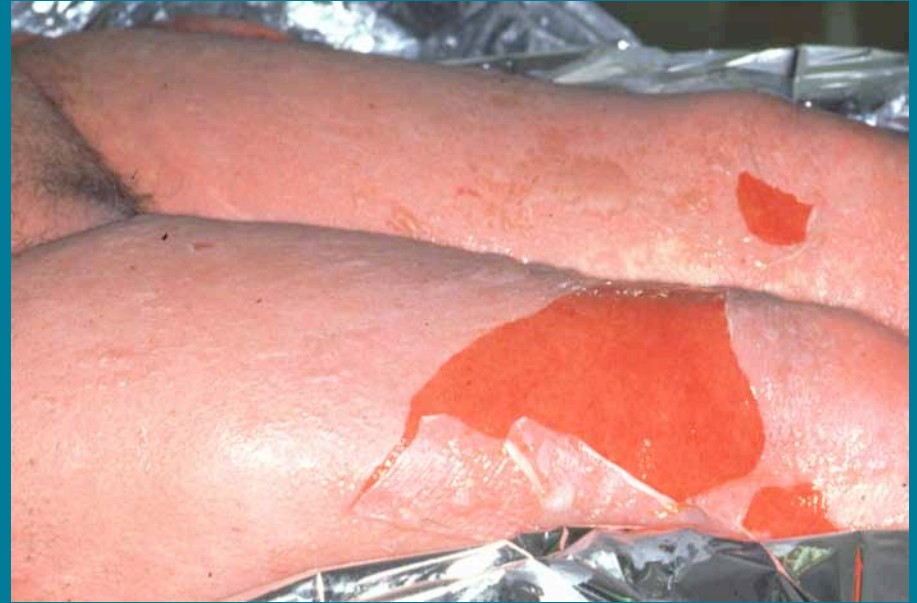
IVIG BEI AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER HAUT

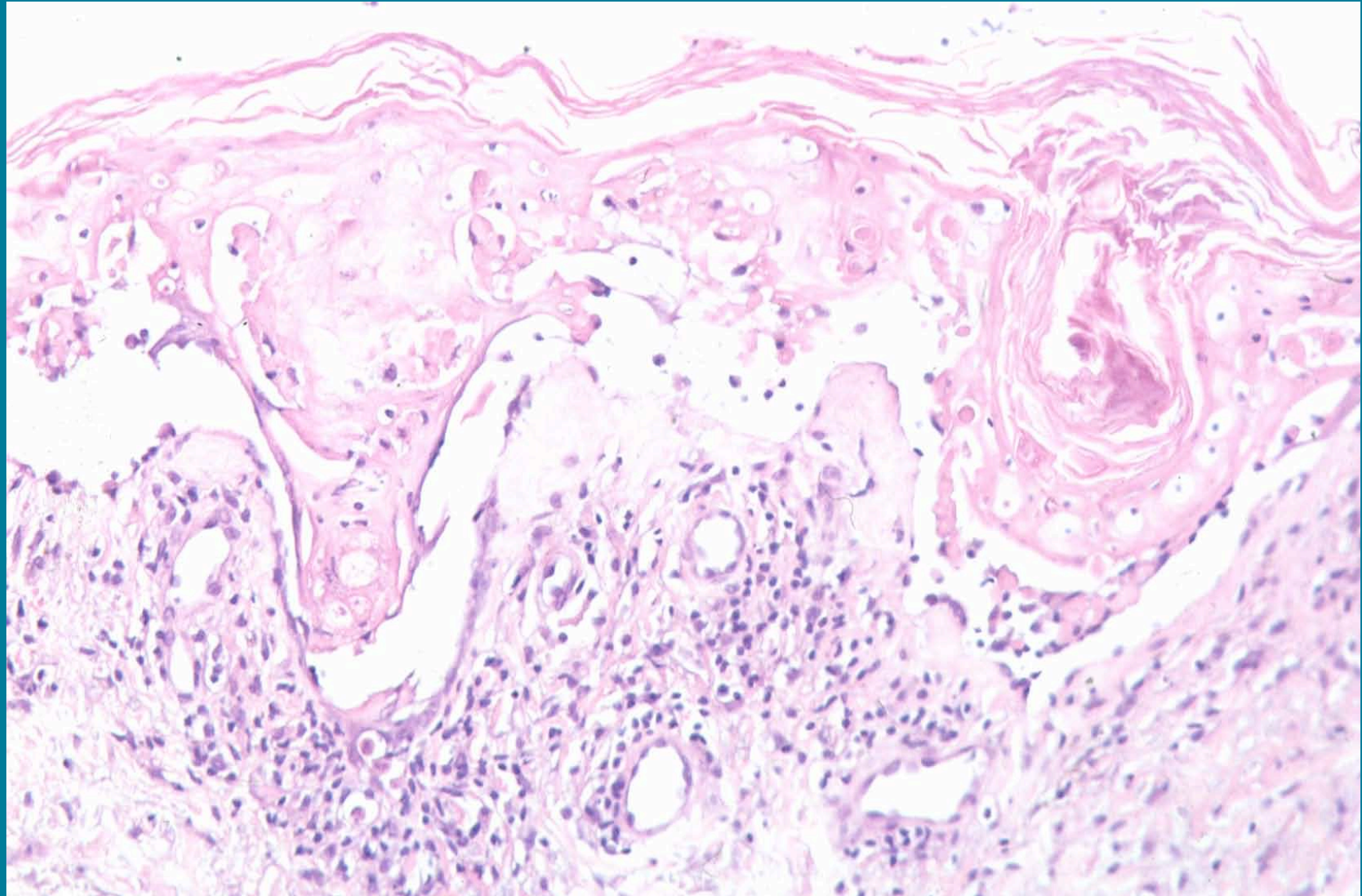
Blasenbildende
Autoimmunkrankheiten

Vaskulitiden

Kollagenosen

Toxische epidermale
Nekrolyse







IVIG BEI TEN

Erwartete Mortalität
(nach SCORTEN) 36,3%

Tatsächliche Mortalität
unter IVIG 6,25% ($\Delta = 83\%$)

Trent JF et al (2003) Arch Dermatol 139: 39-43

**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**







IVIG BEI TEN: KASUISTIK

19-jährige Patientin

Anamnese:

05/2001 Nukleotomie wegen Bandscheibenprolaps

18.-24.06.2001 Reha-Maßnahme

Therapie Tetraxepam (Musaril®)

20.06.2001: Exanthem

Befund: Befallene Körperoberfläche 59%
Geringe Mundschleimhautbeteiligung

IVIG BEI TEN: KASUISTIK

Therapie:

Glaskugelbett in Verbrennungseinheit

Prednisolon bis 250mg i.v.

IVIG 0,75g/kg KG/d über 5 Tage
Gesamtdosis 3,75g/kg KG

Medikamente
1-5

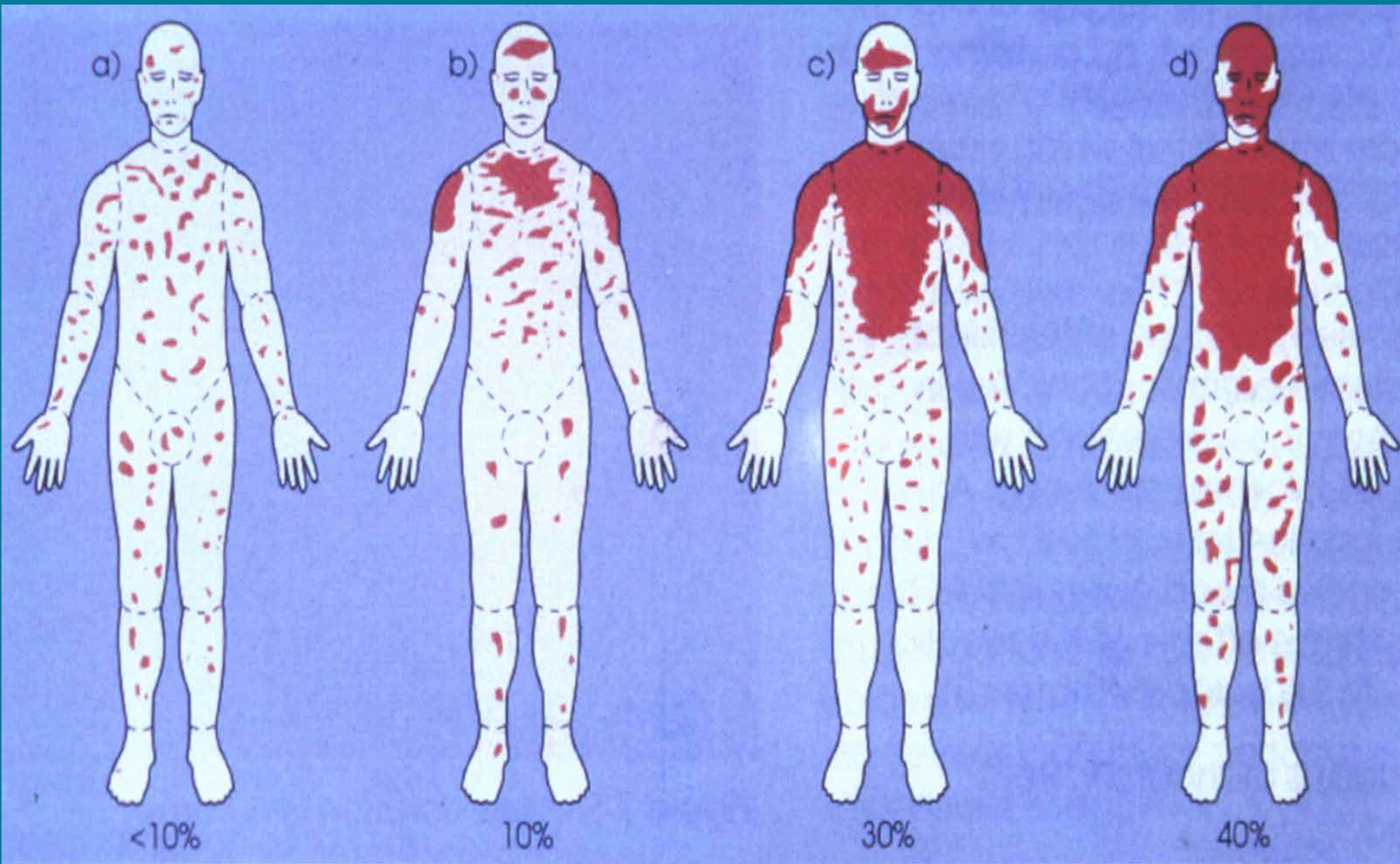
Medi

MUSANIL Tbl.
1:1 i. Vas.

Paracetamol.
5% i. Vas.

RISIKOFAKTOREN BEI TEN: SCORTEN

| | |
|---------------------------|-------------|
| Alter | > 40 Jahre |
| Hautbefall | > 10% |
| Maligne Begleiterkrankung | |
| Harnstoff | > 28 mg/dL |
| Glukose | > 252 mg/dL |
| Bikarbonat | < 20 mEq/l |
| Puls | > 120 min. |



RISIKOFAKTOREN BEI TEN: SCORTEN

| Σ Risikofaktoren | Mortalität |
|-------------------------|------------|
| 0-1 | 3,2 % |
| 2 | 12,2 % |
| 3 | 35,3 % |
| 4 | 58,3 % |
| ≥ 5 | 90 % |

| Patient/ Alter | Körper- oberfläche (%) | SCORTEN Punkte | i.v.IgG | Sepsis | Mor- talität |
|-------------------|---------------------------|-------------------|---------|--------|-----------------|
| 1/68 | 30 | 3 | Nein | Nein | |
| 2/72 | 50 | 5 | Ja | Ja | |
| 3/75 | 60 | 5 | Ja | Ja | † |
| 4/19 | 75 | 1 | Ja | Nein | |
| 5/70 | 50 | 6 | Nein | Ja | † |
| 6/68 | 70 | 6 | Nein | Ja | † |
| 7/69 | 20 | 4 | Nein | Nein | |
| 8/42 | 70 | 5 | Ja | Nein | |
| 9/53 | 40 | 3 | Ja | Ja | |
| 59,6J | 52 | 4,2 | | | 33,3% |
| | Median | Median | | | |
| | 50 | 5 | | | |

IVIG BEI TEN

Prins Ch et al.

Hautbefall > 10% (Ø 44,8%)

IVIG 2,7 g/KG gesamt, 4 Tage

Bachot N et al

Hautbefall > 1% (Ø 19%)

IVIG 2,0 g/KG gesamt, 2 Tage

Trent JF et al

Hautbefall > 12% (Ø 46%)

IVIG 4,0 g/KG gesamt, 4 Tage

IVIG BEI TEN

Prins Ch et al.

n = 48

Überlebensrate 88% (42/48)

Bachot N et al.

n = 34

Überlebensrate 68% (23/34)

Trent JF et al.

n = 16

Überlebensrate 85% (15/16)

Arch Dermatol 139, Jan 2003

www.archdermatol.com)

IVIG IN DER DERMATOLOGIE

Toxische epidermale Nekrolyse
(TEN, Lyell-Syndrom)

Schwere therapierefraktäre Vaskulitiden
Pyoderma gangraenosum

Lupus erythematoses (SLE, SCLE)

IVIG BEI VASKULITIDEN

Morbus Kawasaki

Morbus Wegener

ANCA pos. systemische Vaskulitiden

Polyarteriitis nodosa

IVIG BEI VASKULITIDEN

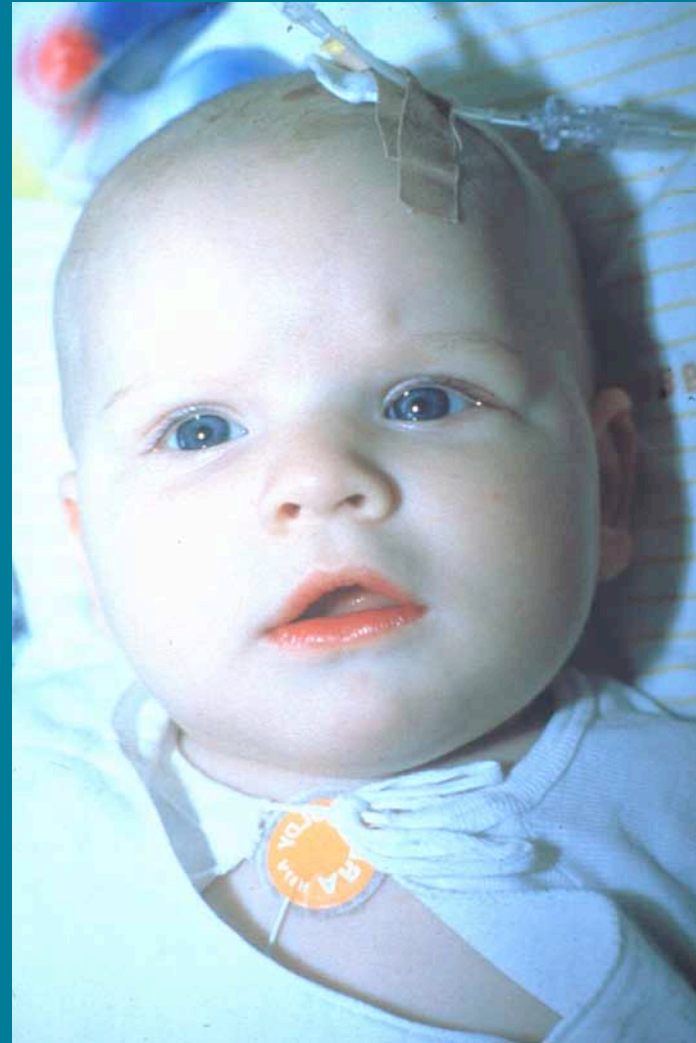
Prupura Schönlein-Henoch
mit IgA-Nephropathie

Mikroskopische Polyangiitis

Immunkomplexvaskulitis z.B. bei SLE

Pyoderma gangraenosum

Schwere Vaskulitis allergica



IVIG BEI VASKULITIDEN

Prupura Schönlein-Henoch
mit IgA-Nephropathie

Mikroskopische Polyangiitis

Immunkomplexvakuilitis z.B. bei SLE

Pyoderma gangraenosum

Schwere Vaskulitis allergica

IVIG BEI VASKULITIS ALLERGICA: KASUISTIK

82-jährige Patientin

Anamnese: Seit 14 Tagen generalisierte
hämorrhagisch-nekrotisierende
Vaskulitis

Labor: Koagulopathie bei
Falthromüberdosierung (Quick 7)

Therapie: Prednisolon 80 mg, später 30mg
Konaktion 2mg, 2x15/10 Tropfen gtt
Immunglobulin G 0,25 g/kg KG 5 Tage

IVIG BEI VASKULITIS ALLERGICA



08.2.2007



13.2.2007

IVIG IN DER DERMATOLOGIE

Toxische epidermale Nekrolyse
(TEN, Lyell-Syndrom)

Schwere therapierefraktäre Vaskulitiden
Pyoderma gangraenosum

Lupus erythematoses (SLE, SCLE)



IVIG BEI SLE

Schroeder JO et al (1996)

High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study.

J Rheumatol 23: 71-75

Boletis JN et al (1999)

Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis.

Lancet, Vol 354: 569-570

IVIG BEI SCLE: KASUISTIK

40-jähriger Patient

Anamnese:

Seit 2000 subakut kutaner Lupus erythematodes
Gesicht, Schultergürtel, Rücken, Extremitäten

Erhöhte Lichtempfindlichkeit

IVIG BEI SCLE: KASUISTIK

Labor:

Geringgradige Leukopenie

Ro-/SSA-Antikörper stark positiv

La-/SSB-Antikörper negativ

HLA-DR3 positiv

IVIG - Qualitätsmerkmale

- Hohe Reinheit
- Hoher Sicherheitsstandard
- Gute i.v. Verträglichkeit
- Nachweis der klinischen Wirksamkeit
- Keinen Zucker als Stabilisator
- Gute Handhabung
(gebrauchsfertige Lösung,
Raumtemperaturlagerung)

IVIG - Sicherheit

Gesunder Blut / Plasma - Spender
- behördlich lizenzierte Spendezentren

Virologisches Screening der individuellen Spenderplasmen

| Virus | Nachweis des Virusmakers | Forderung für die Freigabe |
|---|--------------------------|----------------------------|
| Hepatitis B (HBV) | HBsAg | negativ |
| Hepatitis C (HCV) | Anti-HCV | negativ |
| Humanes Immundefizienz - Virus Typ 1/Typ 2 (HIV-1/-2) | Anti-HIV-1/-2 | negativ |

Quarantänelagerung der Einzelspende: 60 Tage

Pyoderma gangraenosum – IVIG Therapie

Gupta, Shear, Sauder

J Am Acad Dermatol 1995

1 Patient

**0,4 g/kg/KG/d über 5 Tage, 4 Wo. Interv.
CR nach 2 Serien, Response nach 1 Serie**

Dirschka, Kastner, Altmeyer

J Am Acad Dermatol 1998

1 Patient

**1,0g/kg/KG/d über 2 Tage, 4 Wo. Interv.
CR nach 4 Serien**

Hagmann, Carozzo, Chimenti

J Dermatol Treat 2000

1 Patient

**0,7g/kg/KG/d über 3 Tage, 6 Wo. Interv.
CR nach 3 Serien, R nach 1 Serie**

Meyer, Ferraro, Chevra-Bretten

Clin Drug Invest 2006

2 Patienten

**1.0g/kg/KG über 2 Tage, 4 Wo.Interv.
SD nach 6 Serien, R nach 2- 4 Serien**

Pyoderma gangrenosum patient characteristics

| Patient | Age | Localisation | Duration of disease (y) | Systemic disease | Previous therapy |
|---------|-----|--------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Me ♀ | 51 | Lat. cheek | 1.5 | no | Steroids, Azulf, CSA, Mycoph. |
| Pf ♀ | 73 | Lower leg | 0.5 | Hyper-tension | Steroids, ASS, Pentoxi., Azulf |
| Re ♀ | 61 | Left calf | 0.75 | Diab.II, Hyper-tension | Steroids, CSA, ASS, |
| Za ♂ | 56 | Lower leg | 2.0 | no | Steroids, CSA, ASS, Mycoph. |

Pyoderma gangraenosum

Clinical score

| Patient | Total clinical score before | Total clinical score after 3 cycles | Total clinical score after 6 cycles |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Me ♀ | 7 | 7 | - |
| Pf ♀ | 7 | 7 | - |
| Re ♀ | 9 | 8 | 3 |
| Za ♂ | 9 | 8 | 7 |

Clinical score: Erythema (0-3)

Ulceration (0-3)

Pain (0-3)



Pat. Re vor Therapie
Vor Therapie
Vor Therapie

nach 6 Th-Zyklen



Pat. Za vor Therapie



nach 6 Th-Zyklen

Livedo Vaskulitis – IVIG-Therapie

Ravat, Evans, Russel-Jones

Brit. J. Dermatol 2002

2 Patienten

**0,4 g/kg/KG/d über 5 Tage, 6-8 Wo. Interv.
CR nach 6 Serien, Response nach 2 Serien**

Schanz, Ulmer, Fierlbeck

J Am Acad Dermatol 2003

1 Patient

**0,4 g/kg/KG/d über 4Tage, 4 Wo. Interv.
CR nach 3 Serien**

Kreuter, Gambieher, Altmeyer

J Am Acad Dermatol 2004

9 Patienten

**0,5 mg/kg/KG/d über 3 Tage, 4 Wo. Interv.
8 CR (2-22 Serien), 1PR, R nach 2 Serien**

Pitarch, Serna, Fortea

Acta Derm Venerol 2004

1 Patient

**0,7 g/kg/KG/d über 3 Tage, 6 Wo. Interv.
CR nach 3 Serien, R nach 1 Serie**

Livedoid Vasculitis

patient characteristics

| Patient | Age | Localisation | Duration of disease (y) | Previous therapy |
|---------|-----|------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| B ♀ | 40 | malleoli | 1.5 | ASS, Steroids, Heparin, Pentoxi |
| S ♀ | 34 | dorsum pedis, malleoli, calf | 3 | ASS, Heparin, Steroids, Mycophenol. |
| H ♀ | 48 | malleoli | 2 | ASS, Heparin, Pentoxi, Steroids |

Livedoid Vasculitis

| Patient | Total clinical score before | Total clinical score after 3 cycles | Total clinical score after 6 cycles |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| B ♀ | 8 | 1 | 1 |
| S ♀ | 9 | 8 | 2 |
| H ♀ | 8 | 4 | 0 |

Clinical score: Erythema (0-3)

Ulceration (0-3)

Pain (0-3)



Pat. B vor Therapie



nach 3 Therapiezyklen



Pat. S vor Therapie



Pat. S nach 6 Therapiezyklen



18.9.2006



27.9.2006



23.10.2006



Pat. S vor Therapie



nach 6 Therapiezyklen



Pat. S vor Therapie



nach 6 Therapiezyklen



Pat. H vor Therapie



nach 6 Therapiezyklen

Zusammenfassung

Pyoderma gangraenosum

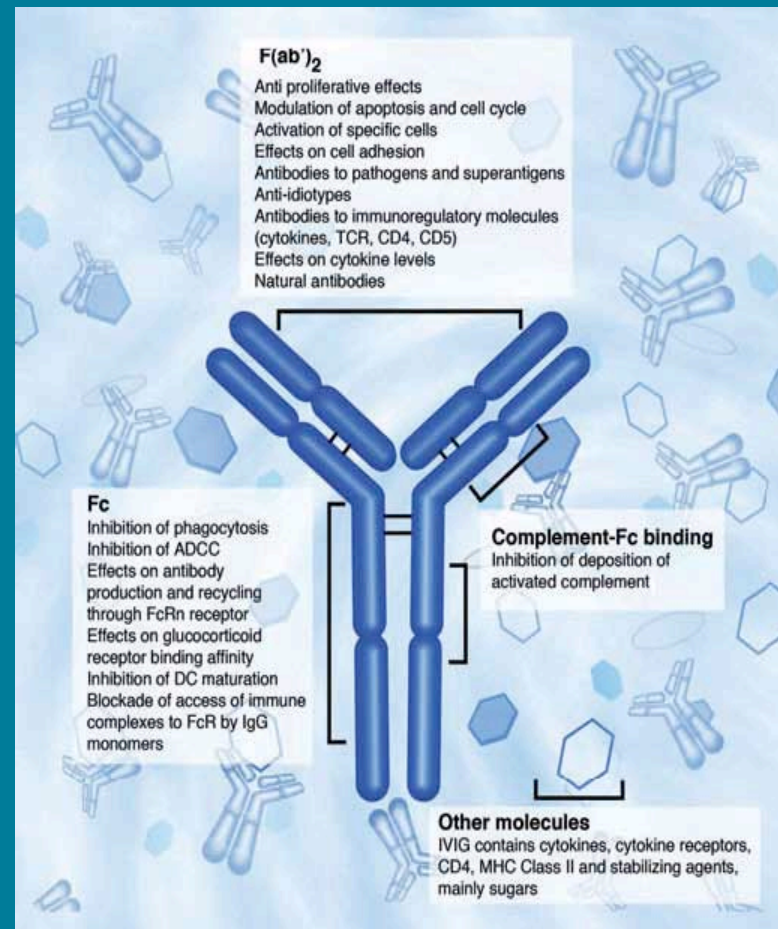
- Entzündungshemmung
- kein ausreichender therapeutischer Effekt

Livedo Vaskulitis

- guter Therapieeffekt
- Rezidivfreiheit 1- 3 Jahre

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Wirkungsmechanismen



Idiopathische inflammatorische Myopathien

Typische Hautsymptomatik

Dermatomyositis

Polymyositis

Einschlußkörpermyositis

**Muskelschwäche + entzündliche Infiltrate
in der Skelettmuskulatur**

Immunpathogenese

Deratomyositis

humorale Mechanismen (Th2-mediert)

B Lymphozyten

CD4+ > CD8+ T Lymphozyten

Komplement: „MAC“-Ablagerungen

Mikroangiopathie, Muskelischämie

Polymyositis

zell-medierte Immunmechanismen (Th1)

Ag-spezifische zytotoxische T Lymphozyten

CD8+ T-Lymphozyten (γ/δ + T-Lymphozyten) &

Makrophagen um nicht-nekrotische
Muskelfasern

Dermatomyositis

Inzidenz 1:100.000 (F>M)

Charakteristische Haut- und
Muskel*symptomatik



Subkutane Kalzifikationen

*



Varianten der Dermatomyositis

Amyopathische Verlaufsform *

Juvenile Dermatomyositis

Para- und postinfektiöse Dermatomyositis

Medikamentös induzierte Dermatomyositis

Dermatomyositis als Teil von
Überlappungssyndromen

Paraneoplastische Dermatomyositis

Andere Organbeteiligungen

Allgemeinsymptome

Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Raynaud-Symptomatik
- > Überlappung mit anderen Kollagenosen

Arthralgien und Arthritiden (25%)

Symmetrische Polyarthrit

Oligo- oder Monoarthrit

Subluxierende Arthropathie bei Antisynthetase-Syndrom

Dysphagie (15 - 50%)

proximal

distal

Lungenbeteiligung (15 - 30%)

> schlechte Prognose

interstitiell, v.a. bei Ösophagusbefall

Indirekt

Befall der Atemmuskulatur -> Hypoventilation

Opportunistische Infektionen

Medikamentös (MTX)

Herzbeteiligung (40%)

Überleitungsstörungen, Rhythmusstörungen, dilatative
Kardiomyopathie

Therapie der Dermatomyositis

Topische Maßnahmen

Kortikosteroide

Chirurgische Massnahmen bei Kalzifizierungen

Stosswellentherapie?

Physikalische Therapie

Kortikosteroide

Evidenzgrad III (B)

Prednisone

1,0 - 1,5mg/kg KG/Tag bis zum Ansprechen

Nichtansprechen

2mg/kg/Tag, bis 1 Monat

Steroid-Puls-Therapie (1g/Tag, über 2-3 über 3) (C)

Tage oder an 3 aufeinanderfolgenden Tagen,
wöchentlich)

plus nichtsteroidale Immunsuppressiva

Hydroxychloroquin

Immunmodulatorische Therapien

IVIg

Plasmapherese

Einteilung der Evidenzgrade

| Grad | Art der Evidenz |
|-------------|--|
| I-a | Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien |
| I-b | Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie |
| II-a | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung |
| II-b | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie |
| III | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien) |
| IV | Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten |

Einstufung von Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsklassen

| Empfehlungsstärke | Beschreibung |
|--|--|
| A Evidenzgrade Ia, Ib | Belegt durch schlüssige Literatur guter Qualität, die mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie enthält |
| B Evidenzgrade IIa, IIb, III | Belegt durch gut durchgeführte, nichtrandomisierte, klinische Studien |
| C Evidenzgrad IV | Belegt durch Berichte/Meinungen von Expertengruppen, Konsensus-Konferenz und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten. Weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin |

Immunmodulatorische Aktivitäten von IVIg

C-Aktivierung und C-Aktivierungsprodukte

Suppression antiidiotypischer Antikörper

Sättigung von FcR an Macrophagen, B-Lymphozyten

Sättigung und kompetitive Bindung von FcRn

Suppression inflammatorischer Zytokine, Chemokine, Metalloproteinasen

Nebenwirkungen von IVIg

Übelkeit

Schwindel

Benommenheit

Thrombosen

arteriell/venös

Etwa 13% der Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die IVIg erhalten

TVT, Myocardinfarkt, Schlaganfall, ...

Risikofaktoren

Alter

Arterielle Hypertonie

Hypercholesterinämie

CAVE IgA-Mangel

Therapie der Dermatomyositis

Topische Maßnahmen

Kortikosteroide

Chirurgische Massnahmen bei Kalzifizierungen

Stosswellentherapie?

Physikalische Therapie

Kortikosteroide

Evidenzgrad III (B)

Prednisone

1,0 - 1,5mg/kg KG/Tag bis zum Ansprechen

Nichtansprechen

2mg/kg/Tag, bis 1 Monat

Steroid-Puls-Therapie (1g/Tag, über 2-3 über 3) (C)

Tage oder an 3 aufeinanderfolgenden Tagen,
wöchentlich)

plus nichtsteroidale Immunsuppressiva

Evidenzgrad Ib (A)

Hydroxychloroquin

Immunmodulatorische Therapien

IVIg

Ausblick

IVIg effektiv als „second-line“ Therapie bei Dermatomyositis

Erhöht Ansprechen auf immunsuppressive Therapie

Dosierungsschema „DALAKAS“ über 6 Monate, dann
Fortsetzung alle 2-3 Monate bzw. langsames Dehnen der
Intervalle

Kontrollierte Studien zu Dosisetablierung von IVIg

Stellenwert der s.c. Ig?

Monitoring während und nach Therapie anhand eines
standardisierten Protokolls

Therapie

nichtsteroidale Immunsuppressiva

Methotrexat

7,5 – 10mg/Woche → 25mg/Woche

Azathioprin

2,5 – 3mg/kg KG täglich

Ausschluß einer Thiopurin-Methyltransferase-Defizienz!

CAVE Allopurinol

Cyclophosphamid

Bei interstitieller Lungenerkrankung

0,5-1,0g/m²/Monat i.v.

Cyclosporin A

2,5 – 5mg/kg KG/Tag

Serumspiegel messen (100-200mg/ml)

Absetzen bei Serumkreatininanstieg > 30%

Tacrolimus

anekdotisch?

Mycophenolat Mofetil

2g/Tag p.o.

langsamer Wirkungseintritt

Mögliche Indikationen

Systemischer Lupus erythematodes

Systemische Sklerose

Toxisch epidermale Nekrolyse

Chronisch.-rezidivierende (Autoimmun)-Urtikaria

Atopisches Ekzem

Scleromyxödem

Psoriasis

Pyoderma gangrenosum

Lichen planus

Kutane Graft versus Host Disease

Evidenz-Level klinischer Studien

I. Prospektive, randomisierte Studien

II. Nicht-randomisierte, Fall-Kontroll-Studien

III. Fallserien bzw. deskriptive Fallberichte

IV. Einzelfallberichte/ Expertenmeinungen

System. Lupus erythematodes

Studiendesign: Einzelfallberichte, Fallserien (III, IV)

IVIg-Dosis: 2 g/kg/ Zyklus (à 0,4 mg/kg KG an 5 Tagen)

Patientenzahl: 12 Patienten (milder bis moderater SLE)
12 Patienten mit SLE
20 Patienten (heterogenes klinisches Bild)
13 Patientinnen (akuter Schub ohne Nephritis)

Behandlungsprotokoll: Komb. mit system. GC und Immunsuppressiva

Beobachtungszeitraum: 6-24 Monate (monatlicher Behandlungszyklus)

Ergebnis: 90% der Patienten zeigten klinische Besserung (SLAM; Laborparameter; Autoantikörper, Eur. Consensus Lupus Activity Measurement), GC-sparender Effekt!

Literatur: Schröder et al, J Rheumatol 1996
Francioni et al, Clin Exp Rheumatol 1994
Levy et al, Lupus 1999
Hundt et al, Rheumatology 2000
Enk, Knop, Hautarzt 2000; 51:416 (IgM!)

Offene IVIG-Studie beim SLE (Schröder et al, J Rheumatol 1996)

12 Patienten mit mildem/ moderaten SLE

30 g/kg KD an jeweils 4 Tagen Zyklus (Wdhg nach 1 Monat),
daneben Basistherapie mit GC und Immunsuppressiva
bzw. Hydroxychloroquin

Beobachtungszeitraum: 6 Wochen

Ergebnisse: Ansprecher von Thrombozytopenie;
Gesichtserythem, Arthralgien, kein Einfluss auf ANA,
Komplement; SLAM-Score fiel von 7.33 auf 5.25 (nach 6
Wochen)

Cave: Therapeutischer Effekt endete 5-6 Wochen nach letzter
IVIG-Infusion!

Resümée: Bestenfalls adjuvanter (GC-sparender) Effekt

Offene IVIG-Studie beim SLE
(Francioini et al, Clin Exp Rheumatol 1994)

12 Patienten mit mildem/ moderaten SLE

Monatliche Infusionen mit 2 g/ kg KG IVIG, daneben Basistherapie mit GC und Immunsuppressiva bzw. Hydroxychloroquin

Beobachtungszeitraum: 6-24 Monate

Ergebnisse: Besserung von Thrombozytopenie; Anämie, ANA, Komplement; BSG bei 11/12 Patienten

Offene IVIG-Studie beim SLE
(Hundt et al, Rheumatology 2000)

13 Patientinnen mit akutem SLE-Schub (ausser Nephritis)

Monatliche Infusionen mit 2 g/ kg KG IVIG, daneben Basistherapie mit GC und Immunsuppressiva bzw. Hydroxychloroquin

Beobachtungszeitraum: 4 Wochen

Parameter: Eur. Consensus Activity Measurement

Ergebnisse: Bei 12/13 Pat. deutl. Reduktion des ECAM, insbes. Myalgie, Fieber (n-13), Arthralgien (4/6 Pat.). Besserung der Laborparameter war weniger eindrucksvoll

IVIG bei Lupus-Nephritis (Levy et al, Sem Arthritis Rheum 2000)

7 Patienten mit Lupusnephritis (refraktär auf Steroide und Cyclophosphamid)

Monatliche Infusionen mit 2 g/ kg KG IVIG, daneben Basistherapie mit GC und Immunsuppressiva

Beobachtungszeitraum: bis zu 6 Monate

Parameter: Nierenbiopsie; Nierenfunktionsparameter; Plasma-Albumin zeigten Ansprechen

Ergebnisse: Bei 2/3 der Patienten partielle oder komplette Rückbildung des nephrotischen Syndroms und der membranoglomerulären Nephritis

Systemische Sklerose (PSS)

Studiendesign: Einzelfallberichte, Fallserien (III, IV)

IVIg-Dosis: 2 g/kg/ Zyklus (x Zyklen)

Patientenzahl: 15 Patienten (n-5, limitierte Form; n-10, diffuse Form)
2 Patienten mit diffuser PSS und Disabling Morphea

Behandlungsprotokoll: Adjuvant (n-3) mit Prednison und CsA (n-1)

Beobachtungszeitraum: Wochen bis Monate

Ergebnis: 3/3 Patienten zeigten klinische Besserung insbesondere der Arthropathie, weniger der Haut

Literatur:
Levy et al, Arthritis Rheum 2004:1005-7
Asano et al, Rheumatology 2005; 44:824-6

Offene IVIG-Studie bei der PSS (Levy et al, Arthritis Rheum; 2004: 1005-1007)

15 Patienten (n-10, diffuser Typ; n-5, limitierter Typ)

Einzelgabe von 2 g/kg/Zyklus IVIG über 3-6 Monate

Beobachtungszeitraum: Dauer der IVIG-Gabe

Parameter: Rodnan-Index

Health Assessment Questionnaire (HAQ):

Ergebniss: Im Vergleich prä/post IVIG signifikante Reduktion des Rodnan-Score um 35% ($p < 0.01$)

IVIG-Studie (Einzelfall) bei diffuser PSS (Asano et al, Rheumatology; 2005: 44:824)

1 Patient mit diffusem Typ

Einzelgabe von 2 g/kg/Zyklus IVIG über 6 Monate

Beobachtungszeitraum: 2 Jahre

Parameter: Rodnan-Index

Ergebniss: Über 2 Jahre signifikante Reduktion des Rodnan-Score

2 Wochen: 24 → 17

4 Wochen: 17 → 14

2 Jahre: 14 → 7

Toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)

Studiendesign: Prospektive, randomisierte Studien, Einzelfallberichte, Fallserien (I-IV)

IVIIG-Dosis: 0,4-1 g/kg KG über 3 Tage

Patientenzahl: Retrospektive und prospektive Multicenter-Studien

48 Patienten mit TEN (1997-2000) [1]

16 Patienten mit TEN [2]

12 Patienten mit TEN, prospektive Studie [3]

9 Patienten mit TEN, Puls-Methylprednisolon [4]

Behandlungsprotokoll: Meist als Monotherapie

Beobachtungszeitraum: variabel (bis 45 Tage)

Ergebnisse: [1]: 88% Überlebensrate (Prins et al, Arch Dermatol 2003; 139:26)

[2]: 94% Überlebensrate (Trent et al, Arch Dermatol 2003; 139:39)

[3]: 100% Überlebensrate (Al-Mutairi, Int J Dermatol 2004; 43:847)

[4]: 89% Überlebensrate (Stella et al, Dermatology 2001; 203:45)

Toxisch-epidermale Nekrolyse

Studiendesign: Randomisierte, prospektive, vergleichende Fallserien (I-III)

IVIG-Dosis: 0,4-1,0 g/kg KG über 3 Tage

Patientenzahl: 24 Patienten mit TEN mit IVIG vs. 21 Patienten ohne IVIG
(retrospektiv) [1]
16 Patienten mit IVIG vs. 16 Patienten ohne IVIG
(retrospektiv) [2]
35 Patienten mit IVIG (prospektiv) [3]

Behandlungsprotokoll: Monotherapie

Beobachtungszeitraum: variabel

Ergebnis:

[1]: 41,7% Mortalität vs. 28,6% Mortalität (Brown et al, J Burn Care Rehabil 2004; 25:81)

[2]: Kein signifikanter Unterschied (Shortt et al, J Burn Care Rehabil 2004; 25:246)

[3]: 32% Mortalität vs. 21% erwartete Mortalität anhand von SCORTEN (Morici et al, J Rheumatol 2000; 27:2494)

Chronische Autoimmun-Urtikaria

Studiendesign: Fallserien (III); randomisierte Studie (n-9; I)

IVIg-Dosis: 2 g/kg/ Zyklus (z. T. mehrere Zyklen)

Patientenzahl: 14 Patienten (13 mit pos. Serumeigentest)

Behandlungsprotokoll: Monotherapie

Beobachtungszeitraum: bis 3 Jahre

Ergebnisse: 9/10 Kindern zeigten Besserung (Monotherapie); 10/17 Erwachsene mit adjuvantem Schema zeigten Besserung; Non-Responder erhielten sehr geringe Prednisolon-Dosen. Erwachsene: 60% über 2-4 Monate als adjuvante Therapie; Kinder: 90% als Monotherapie

Literatur: O'Donnell et al, Br J Dermatol 1998; 138:101
Kroiss et al, Acta Derm Venereol 2000; 80:225

Atopisches Ekzem

Studiendesign: Fallserien (III); randomisierte Studie (n-9; I)

IVIg-Dosis: 1-2 g/kg/ Zyklus (1-11 Zyklen)

Patientenzahl: 10 Kinder, 30 Erwachsene

Behandlungsprotokoll: Monotherapie (n-23); adjuvant (n-17)

Beobachtungszeitraum: 3-6 Monate

Ergebnisse: 9/10 Kinder zeigten Besserung (Monotherapie); 10/17 Erwachsene mit adjuvantischem Schema zeigten Besserung; Non-Responder erhielten sehr geringe Prednisolon-Dosen. Erwachsene: 60% über 2-4 Monate als adjuvante Therapie; Kinder: 90% als Monotherapie bis 6 Monate

Weitere Indikationen mit schwächerer bzw. mangelnder Datenlage

Skleromyxödem

Pyoderma gangrenosum

Psoriasis

Kutane Graft versus Host Disease (keine Vergleichsstudien)

Lichen planus (keine publizierten Fallstudien)

Skleromyxödem

Studiendesign: Fallserien (III)

IVIg-Dosis: 2 g/kg/ Zyklus (6-8 Zyklen)

Patientenzahl: 10 Erwachsene

Behandlungsprotokoll: Monotherapie (n-7); adjuvant (n-3)

Beobachtungszeitraum: 2 Wochen-6 Monate

Ergebnisse: 10/10 Patienten zeigten klinisches Ansprechen; Rezidiv in 1/10 Patienten

Literatur: Lister et al, JAAD 2000; 43:403

Karim et al, Clin Exp Dermatol 2004; 29:317

Pyoderma gangrenosum

Studiendesign: Fallserien, Einzelfallberichte (III-IV)

Patientenzahl: 6 Patienten (meist refraktär zu GC, CsA, topische GC-Therapie bzw. Immunmodulatoren)

IVIG-Dosis: 2 g/kg KG (über 5 Tage), bis zu 5 monatliche Zyklen

Behandlungsprotokoll: Monotherapie (n-1), adjuvant (n-5) mit Prednison und CsA (n-1)

Beobachtungszeitraum: 2 Wochen bis 8 Monate

Ergebnis: 6/6 Patienten zeigten klinische Besserung, z. T. war Reduktion der immunsuppressiven Therapie möglich

Literatur:

- Dobson et al, JAAD 2003; 48:456
- Dirschka et al, JAAD 1998; 39:789
- Hagman et al, J Dermatol Treat 2001; 12:19
- Gleichmann et al, Hautarzt 1999; 50: 879

Psoriasis vulgaris

Studiendesign: Einzelfallberichte (IV)

IVIg-Dosis: 2 g/kg/ Zyklus (x Zyklen)

Patientenzahl: 3 Patienten

Behandlungsprotokoll:_Adjuvant (n-3) mit Prednison und CsA (n-1)

Beobachtungszeitraum: Wochen bis Monate

Ergebnisse: 3/3 Patienten zeigten klinische Besserung insbesondere der Arthropathie, weniger der Haut

Literatur: Gurmin et al, Br J Dermatol 147:554, 2002
Taguchi et al, Intern Med 45:879, 2006

Krankheitsbilder mit dokumentierter Wirksamkeit von IVIG

3. Epidermolysis bullosa aquisata

- zahlreiche Einzelfallbeschreibungen (ca. 15)
- Einsatz bei Therapieversagen
- Dosis IVIG: 40 mg-2 g /kg KG, über 2-5 Tage
- Häufig kombiniert mit Steroid, Immunsuppressiva, Dapson
- effektiv auch als Monotherapie

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Kostenkalkulation IVIG bei bullösen Autoimmunerkrankungen

Table 1
Comparison of the cost of CIST to the cost of IGIV therapy in patients with MMP [15], OCP [8,16], BP [17], and PV [18,19]

| | CIST | IGIV | Statistical analysis |
|----------------------------|-------------|-----------|----------------------|
| <i>Total cost of care</i> | | | |
| MMP | \$301,122 | \$134,400 | $p < 0.0005$ |
| BP | \$184,708 | \$67,520 | $p = 0.001$ |
| PV | \$337,904 | \$176,100 | $p = 0.005$ |
| OCP | \$1,107,487 | \$194,080 | $p = 0.005$ |
| <i>Annual cost of care</i> | | | |
| MMP | \$168,518 | \$65,190 | $p < 0.05$ |
| BP | \$78,229 | \$33,173 | $p = 0.01$ |
| PV | \$123,133 | \$76,249 | $p = 0.01$ |
| OCP | \$143,276 | \$84,923 | $p = 0.014$ |

Patienten: (insgesamt 72)

- Pemphigus vulgaris (32)
- Schleimhautpemphigoid (25)
- bullöses Pemphigoid (15)

zunächst Standard immunsuppressive Therapie (CIST),
anschließend IVIG als Monotherapie

Kalkulation:

- Medikamentenkosten
- Hospitalisierungskosten
- entstandene Kosten durch Nebenwirkung

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Fallbeispiel: Anamnese

- 27jähriger Patient
- Feuerwehrmann
- Erstdiagnose: Pemphigus vulgaris 1999
- ansonsten keine weiteren Erkrankungen

- unter Therapie mit Azathioprin (150 mg) und Prednisolon (zunächst 4 mg/kg)
rasche Konsolidierung, Reduktion immunsuppressiver Medikation
- 8/2000 aseptische Hüftkopfnekrose >>> Totalendoprothese
- Reduktion: Prednisolon 5 mg/Tag

- >>> Verschlechterung des Krankheitsbildes

Fallbeispiel: Pemphigus vulgaris

vor IVIG-Therapie

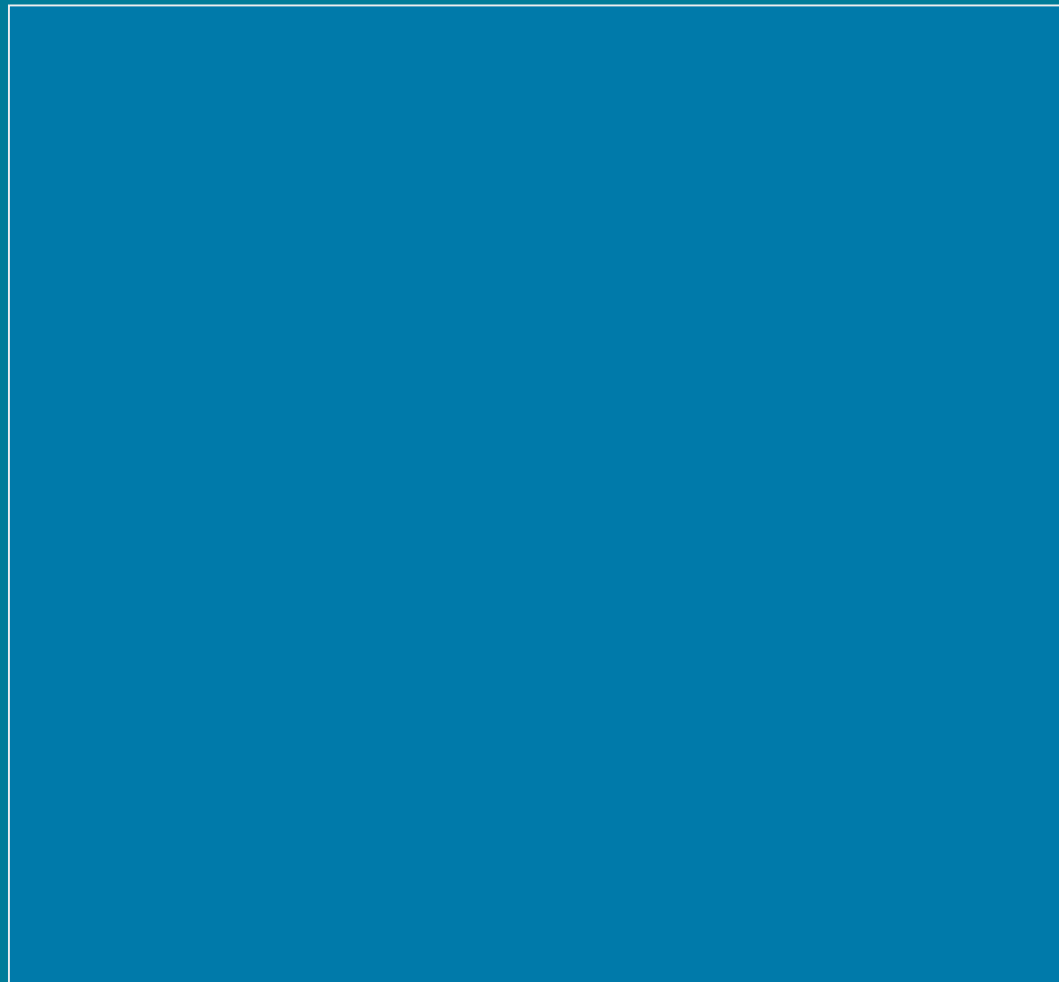


Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen **Fallbeispiel: Anamnese**

- Steigerung immunsuppressiver Medikation:
Azathioprin 300 mg und zusätzliche Gabe von Dapson 150 mg
- >>>> Stabilisierung, aber keine Besserung des Krankheitsbildes
- Dezember 2000:
Beginn zusätzliche Therapie:
hochdosierte Immunglobuline (2 mg/kg KG),
- zunächst alle 4 Wochen (12 Zyklen)
- >>> kontinuierliche Verbesserung, fast vollständige Abheilung der Läsionen
- Dezember 2001:
Absetzen Prednisolon
Verlängerung des Intervalls auf 5 (5 Zyklen), dann 6 Wochen (5 Zyklen)

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Klinischer Verlauf, Steroidgabe, IVIG-Zyklen



150 mg  300 mg
150 mg  150 mg Azathioprin
50 mg Dapson

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Standardtherapien bei bullösen Autoimmunerkrankungen

Lokaltherapie:

- anti-septisch, anti-inflammatorisch
- externe Steroide als spezifische Therapie

Interne Therapie (häufig Kombinationstherapien)

- interne Steroide (0,5 – 4 mg /kg KG)
- weitere Immunsuppressiva: Azathioprin, Mucophenolatmofetil, Cyclophosphamid, MTX, Cyclosporin A
- Dapson
- Nicotinsäure/Tretrazyline

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen

Weitere Therapien bei bullösen Autoimmunerkrankungen

- Immunadsorption
- Plasmapherese
- anti-CD20-Antikörper (Rituximab)
- **hochdosierte Immunglobuline (IVIg)**

Der Einsatz von Immunglobulinen bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen IVIg bei bullösen Autoimmunerkrankungen

Vorteile- Nachteile

Vorteile:

- einsetzbar bei bestehenden Kontraindikation gegen Steroide, Immunsuppressiva
- keine typischen NW wie bei Steroiden, Immunsuppressiva
- bei Kombinationstherapie: Reduktion immunsuppressiver Medikamente und damit der Nebenwirkungen
- insgesamt gut verträglich

Nachteile:

- hohe Kosten
- Off-Label-Use
- NW (< 5% der Patienten):
 - Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Flush
 - arterielle Hypertonie
 - allergische Reaktionen
 - anaphylaktischer Schock (IgA-Defizienz!)
 - aseptische Meningitis
 - Thrombose
 - Infektionen
- bei Patienten mit kardialen und nephrologischen Problemen (Kryobobulin!), Migräne ggf. Anpassung der Therapie

IVIG BEI MORBUS WEGENER

Jayne DRW et al (2000) QJM 93: 433-439

Taylor CT et al (1999) Ann Pharmacother
33: 1055-1059

Aschoff R et al (2003) Hautarzt: im Druck

Zytokine

- TNF alpha
- IL-1
- IL-6
- IFN gamma
- IL-2
- TGF β

Adhäsionsmoleküle

MHC Klasse I Expression
an Muskelfasern

*Amato AA and Griggs RC.
Treatment of inflammatory myopathies.
Curr Opin Neurol 2003; 16: 569 - 575*

10 double blinded, placebo controlled therapeutic trials
Dermatomyositis
Polymyositis
inclusion body myositis

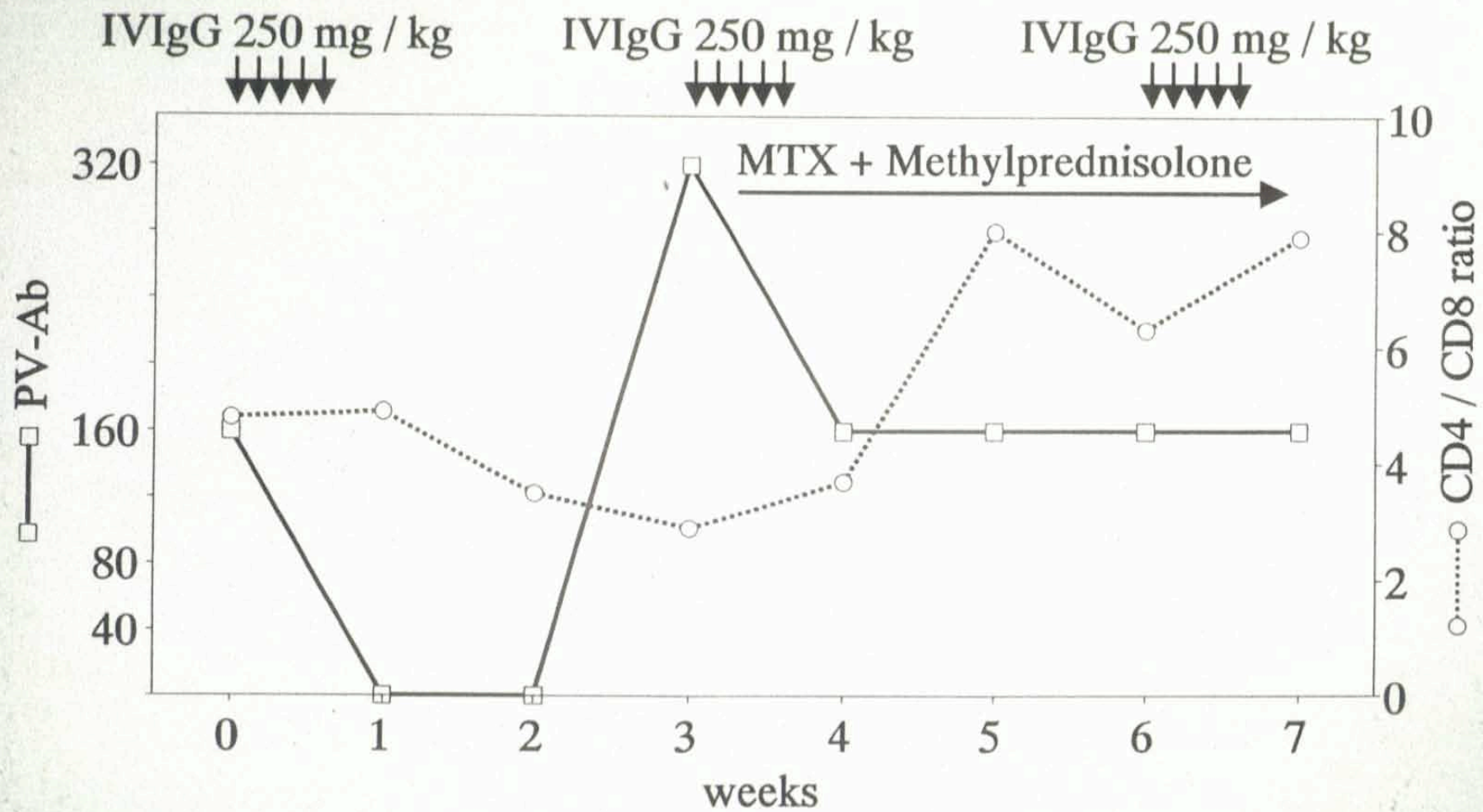
Prednisone is usually the initial treatment

Immunosuppressive agents generally accepted

No agreement about administration of Prednisone or of other agents

Only one, using IVIg in refractory dermatomyositis, showing benefit

For no other agent benefit has been shown in double-blind, placebo-controlled studies in patients with any form of myositis!



PEMPHIGUS: IVIG-THERAPIE

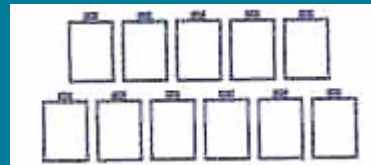
Kombinationstherapie:

6 Patienten mit PV:

- **Prednisolon** 1,5 – 2 mg/kg KG
- **Azathioprin** 1,5 mg/kg KG → Keine Remission
- zusätzlich **IVIG** (2 g/kg KG) an 2 Tagen aller vier Wochen, 6-9 Zyklen → Klinische Besserung und Reduzierung der Steroiddosen

Plasmapool

Einzelspende



Herstellung
Separierung
Anreicherung
Virusinaktivierung
Reinigung

Konzentrate
mit spezifischem
Wirkstoffgehalt



Patienten mit spezifischem
Wirkstoffmangel

gezielte
Substitutions-
therapie