

GRÜNWALDER GESPRÄCH

Forsthaus
Wörisbrunn
2007Veranstalter
Biotest AG

Neue Therapieoptionen mit Immunglobulinen

Neue Studie zur Prävention konnataler CMV-Infektionen

Untersucht wird der Stellenwert regelmäßiger Tests

Ein regelmäßiger serologischer Test auf eine Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus (CMV) während der Schwangerschaft kann viele Schädigungen bei Neugeborenen sowie Spätfolgen vermeiden helfen. Das soll in einer kontrollierten randomisierten Studie zur Prävention der konnatalen CMV-Infektion gezeigt werden, die von der Biotest AG unterstützt wird.

In der Studie, die von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA im Mai diesen Jahres für die Geburtsmedizin und Frauenheilkunde freigegeben wurde, wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Cytotec® FH nanometer filtrated (BT094), einem spezifischen Hyperimmunglobulin, bei der Prävention einer CMV-Infektion während der Schwangerschaft untersucht.

Studie mit mindestens 10000 Schwangeren angelaufen

Leiter der Studie, die in diesem Herbst beginnt, ist Professor Klaus Friese, Direktor der Frauenklinik der Universität München. Neben Deutschland nehmen Österreich, Italien, Polen, Schweiz, Belgien und Ungarn teil. Gescreent werden europaweit in ausgewählten Kliniken insgesamt etwa 25000 schwangere Frauen, von denen nach Bestimmung des Antikörperstatus mindestens 10000 Schwangere randomisiert in die Studie eingeschlossen werden sollen. Aufgenommen werden Schwangere zwischen 18 und 45 Jahren, deren IgG-CMV-Antikörperstatus bei Studienbeginn (12. Schwangerschaftswoche) negativ ist.

Ausgeschlossen sind Frauen, die eine Hausgeburt planen, die eine Immunsuppression erhalten, eine Hepa-

titis B oder C durchgemacht haben, eine Immunglobulin- oder Impfstoffunverträglichkeit aufweisen oder bei denen eine HIV-Infektion vorliegt, sagte Friese.

In der Gruppe A werden die schwangeren Frauen alle vier Wochen bis zur 36. Schwangerschaftswoche serologisch über ein zentrales Labor auf eine Infektion mit dem Zytomegalievirus getestet. Sollte eine Infektion nachgewiesen werden, wird eine Behandlung mit 200 U/kg des Hyperimmunglobulins BT094 begonnen, berichtete Friese. Wenn erforderlich, kann die Behandlung bis zu zweimal wiederholt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit des Hyperimmunglobulins geprüft

In der Gruppe B erhalten die Schwangeren die routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen ohne ein Screening auf eine Infektion mit dem Zytomegalievirus. Nur in den Fällen, in denen ein Verdacht auf eine Zytomegalievirus-Infektion während der Schwangerschaft besteht, wird ein serologischer Test durchgeführt und gegebenenfalls eine Behandlung mit dem Hyperimmunglobulin BT094 begonnen.

Ziel der Studie sei es, Wirksamkeit und Sicherheit von Cytotec® FH nanometer filtrated (BT094) bei der Prävention von Infektionen der ungeborenen Kinder mit dem Zytomegalievirus während der Schwangerschaft festzustellen, erklärte Friese. Dazu werde die Zahl der mit dem Virus infizierten neugeborenen Kinder in den beiden Gruppen mit behandelten und unbehandelten Müttern verglichen.

In einem nächsten Schritt könne dann die CMV-Diagnostik in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen werden, sagte Friese weiter.

Immunglobuline sind bei schweren Autoimmunerkrankungen gut wirksam. Ihr Stellenwert bei der Prävention konnataler CMV-Infektionen wird jetzt in einer Studie untersucht.

CMV-Infektionen stellen für Ungeborene hohes Risiko dar

Die Virusinfektion ist häufig Ursache von Frühgeburten

Infektionen mit dem humanen Zytomegalievirus (CMV) bei Schwangeren sind vielfach Ursache für Frühgeburten und Kinder mit geringem Geburtsgewicht. Zu den häufigen Spätschäden einer konnatalen Zytomegalievirus-Infektion gehören Innenohrschwerhörigkeit, Sprachstörungen sowie Zeichen eines frühkindlichen Hirnschadens.



Professor Klaus Friese: Anhaltende grippale Infekte, Fieberschübe, Kopf- oder Oberbauchbeschwerden können Anzeichen für eine Erstinfektion sein. Foto: Archiv

Nach Angaben des amerikanischen Center for Disease Control (CDC) wird eines von 750 Neugeborenen mit einem Schaden geboren, der durch das Zytomegalievirus bedingt ist, berichtete Professor Klaus Friese, Direktor der Frauenklinik der Universität München. Etwa die Hälfte der Schwangeren in Europa seien seronegativ, etwa ein Prozent der Frauen infiziert sich während der Schwangerschaft. Das Virus werde durch Schmier-, Speichel- und Tröpfcheninfektion sowie durch Sexualverkehr übertragen. Gefährdet seien vor allem Frauen, die häufig und engen Kontakt mit kleinen Kindern haben.

Bei einer CMV-Infektion gebe es eine Palette an Symptomen, die oftmals an einen grippalen Infekt denken lassen, erklärte Friese. Länger anhaltende grippale Infekte, Fieberschübe, Kopf- oder Oberbauchschmerzen können Anzeichen für eine Erstinfektion sein. Während der Schwangerschaft sollten diese Symptome unbedingt per Ultraschall- und Blutuntersuchung abgeklärt werden. Bei auffälligen serologischen Befunden oder bei abnormalen Befunden im Ultraschall, etwa bei mikrozephalen Kindern, werde die fetale Infektion im Fruchtwasser in der 19. bis 20. Schwangerschaftswoche nachgewiesen.

Die mütterliche Primärinfektion ist der Hauptrisikofaktor für eine Erkrankung des Kindes bei der Geburt und für Spätschäden. Die vertikale Transmission bei den primär infizierten Schwangeren liege bei etwa 40 Prozent. Die Übertragung auf den Fetus oder auf das Neugeborene kann über die Plazenta bzw. Schleimhäute des Respirations- oder des Genitaltraktes erfolgen. Von den infizierten Kindern sind bei der Geburt etwa 85 Prozent asymptomatisch. Von den 15 Prozent symptomatischen Neugeborenen sind ungefähr die Hälfte von Anfang an stark betroffen, etwa durch geistige Retardierung. Viele entwickeln im Laufe der Zeit Schäden, meist einen Hörverlust, so Friese.

Neuere Untersuchungen (NEJM 353, 2005, 1350-1362) haben gezeigt, dass durch CMV-Hyperimmunglobulin die Rate symptomatischer kongenitaler CMV-Infektionen und deren Folgen sowie die Übertragung des Virus auf das ungeborene Kind deutlich gesenkt werden kann.

Immunglobuline in der Dermatologie etabliert

Konsensustherapie soll Therapieentscheidungen erleichtern

Die Behandlung schwerer dermatologischer Autoimmunerkrankungen mit hoch dosiertem Immunglobulin gehört zu den etablierten Therapieoptionen in der Dermatologie. Das European Dermatology Forum (EDF) und die European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) haben jetzt ein Konsensuspapier erstellt, um Therapieentscheidungen für Immunglobuline bei schweren Hauterkrankungen zu erleichtern.

Das Schema sei auch geeignet für die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses und andere seltene dermatologische Autoimmunerkrankungen, wie etwa blasenbildende Autoimmundermatosen, vaskulitische Syndrome und toxische epidermale Nekrolysen, erklärte Professor Alexander Enk, Direktor der Hautklinik der Universität Heidelberg.

Für die Dermatomyositis wird in dem Konsensuspapier, das voraussichtlich im Frühjahr 2008 endgültig beschlossen wird, empfohlen, dass alle schweren Formen mit Immunglobulinen behandelt werden sollten, jedoch nicht in der First-line-Therapie, ausgenommen bei einer foudroyanten Dermatomyositis. Die guten Studiendaten rechtfertigten den frühen Einsatz von Immunglobulin zusammen mit anderen Immunsuppressiva und Kortikosteroiden.

Um über die Wirksamkeit einer Behandlung entscheiden zu können, sollte die erste Behandlung über sechs Monate dauern. Nach zwölf Zyklen sollte eine Pause eingelegt werden. Empfohlen wird eine Behandlung alle vier Wochen. Bei guter

Wirksamkeit können die Intervalle auf sechs Wochen verlängert werden. Längere Intervalle sind wegen der Halbwertszeit der Immunglobuline nicht sinnvoll. Empfohlen wird eine Dosis von 2 g pro kg/Körpergewicht. Die erste Gabe sollte an zwei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen erfolgen. Wird die Behandlung gut vertragen, kann diese ambulant erfolgen.

„Eine erste Besserung tritt meist nach dem zweiten Behandlungszyklus ein“, sagte Enk. Der Patient spüre, dass die Muskelkraft wieder zunehme. In einigen Fällen seien drei oder vier Therapiezyklen nötig bis sich eine entscheidende Besserung zeigt, erklärte Enk. In seltenen Fällen kann bei schwerer Dermatomyositis nach den Empfehlungen des Konsensuspapiers auch eine Langzeittherapie mit Immunglobulinen sinnvoll sein.

Bei schweren Autoimmunerkrankungen sehr erfolgreich

Immunglobuline aber häufig im Off-label-use / Bei bis zu 20 Prozent der Patienten spricht die Standardtherapie nicht an

Bei schweren Autoimmunerkrankungen wirken die Standardtherapien nur in etwa 80 bis 90 Prozent der Fälle. In zehn bis 20 Prozent der Fälle sprechen die Patienten entweder auf die Behandlung nicht an, oder die Therapie muss wegen massiver Nebenwirkungen abgebrochen werden.

In solchen Fällen kann mit Immunglobulinen behandelt werden, und zwar sehr erfolgreich, so Professor Alexander Enk, Direktor der Hautklinik der Universität Heidelberg. Das Problem: Immunglobuline werden oftmals außerhalb der zugelassenen Indikationen im Off-label-use eingesetzt. Entsprechend schwierig sei die Frage der Kostenerstattung.

Tatsächlich habe jedoch ein Kostenvergleich gezeigt, dass eine Be-

handlung mit Immunglobulin im Vergleich zu einer Standardtherapie kostengünstig sein kann. Eine Untersuchung mit insgesamt 72 Patienten mit blasenbildenden Autoimmunerkrankungen habe ergeben, dass eine Behandlung mit Immunglobulin nur etwa ein Fünftel der Kosten einer Standardtherapie erfordert. Verglichen wurde eine immunsuppressive Standardtherapie mit einer anschließenden Monotherapie mit Immunglobulin. Dabei wurden die Medikamentenkosten, Krankenhausaufenthalte sowie Kosten durch Nebenwirkungen berücksichtigt.

Bei Autoimmunerkrankungen werde in der Regel mit hoch dosiertem Kortison, eventuell in Kombination mit modernen Immunsuppressiva behandelt, erinnerte Enk. Eingesetzt werden auch Ciclosporin, Cyclo-



Professor Alexander Enk: Eine Behandlung mit Immunglobulinen kann im Vergleich zu einer Standardtherapie kostengünstig sein. Foto: Archiv

phosphamid und Methotrexat. Demgegenüber werden Immunglobuline neben den zugelassenen Indikationen, etwa einem angeborenen oder erworbenen Ig-Mangel, überwiegend außerhalb der Zulassung vor allem bei HIV und Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Dazu gehören unter anderem die Dermatomyositis, bullöse Autoimmunerkrankungen, der Lupus ery-

thematoses, Vaskulitiden, die Wegener-Granulomatose und das Pyoderma gangraenosum. Die Krankheitsbilder seien zum Teil so selten, dass es dazu keine Studien gibt, erklärte Enk. Die Nebenwirkungen von Immunglobulinen seien absolut mild, Anaphylaxien träten sehr selten auf. Somit seien Immunglobuline eine sehr sinnvolle Ergänzung.

Die Dermatomyositis gehört nach Enkes Angaben zu den seltenen und prognostisch ungünstigen Autoimmunerkrankungen. Die Erkrankung kann schleichend-chronisch, aber auch akut beginnen. Betroffen sind Haut, Muskeln und innere Organe. Am häufigsten tritt die Erkrankung zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr auf, aber auch Kinder und Jugendliche zwischen fünf und 15 Jahren können daran erkranken.

Typische Symptome sind fliederfarbene Exantheme im Gesicht, am Hals und im Nacken. Es kommt zu Bewegungsschmerzen als Zeichen einer generalisierten Gefäßerkrankung. In Gelenknähe bilden sich Ödeme. Die Erkrankung führt zu Gewichtsabnahme, Muskelschwäche, Schluckstörungen, Augenproblemen und Komplikationen der befallenen inneren Organe. Die Dermatomyositis werde leider auch von Dermatologen häufig nicht rechtzeitig diagnostiziert und selbst bei richtiger Diagnose nicht optimal behandelt.

Redaktionsleitung:
Peter Overbeck (Arzt)

Redaktion:
Jürgen Stoschek / Dr. Monika Prinoth
MWI Medizinisch-Wissenschaftliche Informationsdienste