

# Inhaltsverzeichnis

## **Biologische Grundlagen der Antikörperbildung** **16**

1.1.	B-Zell-Entwicklung	16
1.2.	Antikörper-Grundlagen	16
1.3.	Funktion von Antikörpern	17
1.4.	Entwicklung des B-Zell-Repertoires	20
1.5.	B-Zell-Aktivierung und -Differenzierung	21
1.6.	Isotypen-Switch	22
1.7.	Literatur	23

## **Herstellung von intravenös verabreichbaren Immunglobulinen und Pathogensicherheit** **24**

2.1.	Einleitung	24
2.2.	Plasmagewinnung für die Herstellung von IVIG	24
2.2.1.	Die Blut- bzw. Plasmaspende	24
2.2.2.	Auswahl der Spender	26
2.2.3.	Auswahl der Spenden	27
2.2.3.1.	Plasma aus Vollblutspende	28
2.2.3.2.	Plasmapherese-Plasma	28
2.2.3.3.	Verringerung des Risikos einer Fensterspende	28
2.3.	Methoden zum Nachweis der Virussicherheit von Immunglobulinpräparaten	28
2.4.	Virusabreicherung während der Immunglobulinherstellung	30
2.4.1.	Beispiel der Virusabreicherung während der Fraktionierung des Rohprodukts	30
2.4.2.	Beispiele der Virusabreicherung und Inaktivierung während der Veredelung zum Fertigprodukt	32
2.4.2.1.	Beispiel der Virusreduktion durch Filtrationsschritte mit Filterhilfsmitteln	32
2.4.2.2.	Beispiel der Virusinaktivierung	32
2.4.2.3.	Einblick in ein Entwicklungsprojekt am Beispiel der Nanofiltration	33
2.4.2.4.	Weitere Virusabreicherungs- oder Virusinaktivierungsmethoden	34
2.5.	Prionensicherheit von IVIG	35
2.5.1.	Das Übertragungsrisiko bei der klassischen/sporadischen Form von CJD	37
2.5.2.	Das Übertragungsrisiko bei der varianten Form der CJD	37
2.5.3.	Maßnahmen zur Reduktion der theoretischen Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von vCJD durch IVIG	38
2.6.	Reinigung der Anlagen und Rückverfolgbarkeit	40
2.6.1.	Reinigung der Anlagen zur Verhinderung der Charge-zu-Charge Verschleppung von Pathogenen	40
2.6.2.	Nachverfolgbarkeit des Produktes (Traceability)	40
2.7.	Literatur	40

## **Passive Immunprophylaxe mit Immunglobulinen** **45**

3.1.	Definition	45
3.2.	Allgemeine Grundlagen	45
3.3.	In Deutschland verfügbare spezifische Immunglobulinpräparate	46
3.4.	Anwendungshinweise, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen	46

- 3.5. Indikationen zur passiven Immunprophylaxe ..... 47
  - 3.5.1. Hepatitis A ..... 47
    - 3.5.1.1. Grundlagen ..... 47
    - 3.5.1.2. Passive Immunprophylaxe ..... 47
  - 3.5.2. Hepatitis B ..... 48
    - 3.5.2.1. Grundlagen ..... 48
    - 3.5.2.2. Passive Immunprophylaxe ..... 48
  - 3.5.3. Masern ..... 49
    - 3.5.3.1. Grundlagen ..... 49
    - 3.5.3.2. Passive Immunprophylaxe ..... 49
  - 3.5.4. Röteln ..... 50
    - 3.5.4.1. Grundlagen ..... 50
    - 3.5.4.2. Passive Immunprophylaxe ..... 50
  - 3.5.5. Varizellen ..... 51
    - 3.5.5.1. Grundlagen ..... 51
    - 3.5.5.2. Passive Immunprophylaxe ..... 51
  - 3.5.6. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ..... 51
    - 3.5.6.1. Grundlagen ..... 51
    - 3.5.6.2. Passive Immunprophylaxe ..... 51
  - 3.5.7. Tollwut ..... 52
    - 3.5.7.1. Grundlagen ..... 52
    - 3.5.7.2. Passive Immunprophylaxe ..... 52
  - 3.5.8. Zytomegalie ..... 52
    - 3.5.8.1. Grundlagen ..... 52
    - 3.5.8.2. Passive Immunprophylaxe ..... 52
  - 3.5.9. Tetanus ..... 52
    - 3.5.9.1. Grundlagen ..... 52
    - 3.5.9.2. Passive Immunprophylaxe ..... 53
- 3.6. Literatur ..... 53

**Sepsis des Neugeborenen: Prävention und adjuvante Therapie mit intravenösen Immunglobulinen 54**

- 4.1. Einleitung ..... 54
- 4.2. Immunglobuline als Prophylaxe von neonatalen Infektionen ..... 55
- 4.3. Immunglobuline als adjuvante Therapie von neonatalen Infektionen ..... 59
- 4.4. Ungelöste Probleme ..... 60
- 4.5. Aktuelle Aspekte ..... 61
- 4.6. Literatur ..... 61

**Einsatz von Immunglobulinen bei anderen Infektionen 63**

- 5.1. Exazerbationen bei zystischer Fibrose ..... 63
- 5.2. Infektion mit Respiratory Syncytial Virus ..... 64
- 5.3. Infektion mit Rotaviren ..... 65
- 5.4. Bakterielle Meningitis ..... 65
- 5.5. Bakterielle Sepsis ..... 66
- 5.6. Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrome ..... 66
- 5.7. Hämolytisch-urämisches Syndrom ..... 66
- 5.8. Rezidivierende Clostridium-difficile-Colitis ..... 67
- 5.9. Literatur ..... 68

<b>Einsatz von Immunglobulinen bei angeborenen und erworbenen Immundefekten</b>	<b>69</b>
6.1. Definition	69
6.1.1. Primäre Immundefekte mit Antikörpermangelsyndrom	69
6.1.2. Sekundäre Immundefekte mit Antikörpermangelsyndrom	70
6.2. Häufigkeit	71
6.3. Ätiologie/Pathogenese	71
6.4. Klinische Befunde beim Antikörpermangelsyndrom	71
6.5. Substitutionstherapie mit intravenösem Immunglobulin (IVIG)	71
6.5.1. IVIG bei primären Immundefekten	71
6.5.1.1. Indikationen	72
6.5.1.2. Nebenwirkungen	72
6.5.1.3. Monitoring einer IVIG-Therapie	72
6.5.1.4. Infektionen trotz IVIG-Therapie	73
6.5.1.4.1. Akute Infektionen	73
6.5.1.4.2. Chronische Schleimhautinfektion	73
6.5.2. IVIG bei sekundären Immundefekten	73
6.5.2.1. Humanes Immundefekt-Virus	73
6.6. Literatur	74
<b>Immunmodulation mit Immunglobulinen: Mechanismen</b>	<b>76</b>
7.1. Freisetzung von Plättchen aus RES (ITP)	76
7.2. Einflüsse auf Plättchen-assoziiertes IgG (ITP)	76
7.3. Beschleunigte Elimination zirkulierender und gewebsgebundener Immunkomplexe	77
7.4. Blockade von Fc-Rezeptoren (FcR)	77
7.5. Hemmung der Zelladhäsion durch natürliche RGD-Antikörper	79
7.6. Einflüsse auf das Komplementsystem	79
7.7. Störung der (Auto)Antigenpräsentation und -erkennung	79
7.8. Eingriff ins Idiotyp-Antiidiotyp-Netzwerk (Anti-id-Ak)	80
7.9. Einflüsse auf Zytokine	81
7.9.1. Neutralisation von inflammatorischen Zytokinen	81
7.9.2. Induktion regulatorischer Zytokine und Rezeptorantagonisten	81
7.10. Neutralisation von Superantigenen	82
7.11. Einflüsse auf die Apoptose	82
7.12. Fazit	83
7.13. Literatur	83
<b>Einsatz von Immunglobulinen bei Hämozytopenien im Kindesalter</b>	<b>86</b>
8.1. Thrombozytopenien	86
8.1.1. Akute Immunthrombozytopenie	86
8.1.2. Neonatale Alloimmunthrombozytopenie	88
8.1.3. Mütterliche Autoimmunthrombopenie während der Schwangerschaft	88
8.1.4. Posttransfusionspurpura	89
8.1.5. Thrombozytentransfusionen bei ausgeprägter Alloimmunisierung	89
8.1.6. Gold-induzierte Thrombozytopenie	89
8.1.7. Heparin-induzierte Thrombozytopenie	89
8.1.8. Thrombozytopenie beim hämolytisch-urämischem Syndrom	89
8.1.9. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Moshcowitz-Syndrom)	90

- 8.1.10. HIV-assoziierte Thrombozytopenie ..... 90
- 8.1.11. Chronische ITP ..... 90
- 8.1.12. SLE-assoziierte Thrombozytopenie ..... 91
- 8.1.13. Thrombopenie bei primärem Antikörpermangelsyndrom ..... 91
- 8.2. Immunhämolytische Anämien ..... 91
- 8.2.1. Rhesus-bedingte Alloimmunhämolyse ..... 91
- 8.2.2. ABO-Isoimmunhämolyse ..... 92
- 8.2.3. Autoimmunhämolytische Anämie und Evans-Syndrom ..... 92
- 8.3. Knochenmarksaplasien ..... 93
- 8.3.1. Erythroide Aplasie, autoimmune Erythroblastopenie, pure red cell aplasia (PRCA) ..... 93
- 8.3.2. Aplastische Anämie ..... 93
- 8.4. Infektions-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom ..... 93
- 8.5. Immunneutropenien: Allo- und Autoimmunneutropenie ..... 94
- 8.6. Literatur ..... 94



**Weitere Anwendungen von Immunglobulinen in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie 99**

- 9.1. Immunglobulinbehandlung von krebskranken Kindern unter zytostatischer Therapie ..... 99
- 9.2. Anwendung von Immunglobulinen nach allogener Stammzelltransplantation ..... 99
- 9.3. Verwendung spezifischer zytotoxischer Antikörper ..... 101
- 9.4. Anwendung von Immunglobulinen bei der Hemmkörperhämophilie A/B ..... 103
- 9.5. Literatur ..... 104



**Einsatz von Immunglobulinen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter 106**

- 10.1. Kontinuierliche Veränderung des Indikationspektrums für Immunglobuline ..... 106
- 10.2. Immundefektsyndrome im Erwachsenenalter ..... 106
- 10.2.1. Primäre Immundefekte ..... 106
- 10.2.2. Sekundäre Immundefizienz ..... 107
- 10.2.2.1. Chronisch lymphatische Leukämie und multiples Myelom ..... 107
- 10.2.2.2. Blutstammzell-Transplantation ..... 109
- 10.3. Immunmodulation ..... 110
- 10.3.1. Idiopathisch-thrombozytopenische Purpura ..... 110
- 10.3.2. HIV-assoziierte Immunthrombozytopenie ..... 112
- 10.3.3. Andere Immunthrombozytopenien ..... 112
- 10.3.4. Autoimmunhämolytische Anämie ..... 112
- 10.3.5. Mikroangiopathische hämolytische Anämien (TTP/HUS) ..... 112
- 10.3.6. Pure red cell aplasia ..... 112
- 10.3.7. Immunologisch induzierte Neutropenie ..... 113
- 10.3.8. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor VIII oder von Willebrand-Faktor ..... 113
- 10.4. Diskussion ..... 113
- 10.5. Literatur ..... 114



**Einsatz von Immunglobulinen bei rheumatischen und systemischen Autoimmunerkrankungen 118**

- 11.1. Einleitung ..... 118
- 11.2. Juvenile idiopathische Arthritis: Systemische Erkrankung (Still-Syndrom) und Polyarthritis ..... 119
- 11.3. Rheumatoide Arthritis ..... 121

11.4.	Felty-Syndrom und Makrophagenaktivierungssyndrom	122
11.5.	Systemischer Lupus erythematoses	122
11.6.	Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS)	124
11.7.	Sklerodermie, Mischkollagenosen und Sjögren-Syndrom	125
11.8.	Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	125
11.9.	Uveitis	125
11.10.	Literatur	126

## **Einsatz von Immunglobulinen beim Kawasaki-Syndrom und anderen Vaskulitiden**





**129**

12.1.	Kawasaki-Syndrom (KS)	129
12.2.	Polyarteriitis nodosa (PAN)	132
12.3.	ANCA-positive Vaskulitis, Wegener'sche Granulomatose	132
12.4.	Churg-Strauss-Vaskulitis	133
12.5.	IgA-Nephropathie, Purpura Schönlein-Henoch	133
12.6.	Nekrotisierende Vaskulitis	134
12.7.	Vaskulitische Komplikationen bei Kollagenosen	134
12.8.	Literatur	134

## **Einsatz von Immunglobulinen bei neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter**

**137**

13.1.	Multiple Sklerose	137
13.2.	Epilepsie	139
13.2.1.	Rasmussen-Enzephalitis	140
13.3.	Nichtepileptische Enzephalopathien bei Kindern und Jugendlichen	141
13.3.1.	Adrenoleukodystrophie	141
13.3.2.	Tics und Zwangssymptome nach Streptokokkeninfektion	142
13.3.3.	Autismus	142
13.3.4.	Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	142
13.4.	Sonstige zentralnervöse Erkrankungen	142
13.5.	Paraneoplastische Syndrome	143
13.5.1.	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration, Enzephalomyelitis, Polyneuropathie	143
13.5.2.	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom des Kleinkindes (Morbus Kinsbourne)	143
13.5.3.	Stiff person-Syndrom	144
13.5.4.	Lambert-Eaton Syndrom	144
13.6.	Inflammatorische Polyneuropathien	144
13.6.1.	Guillain-Barré Syndrom (Akute Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie)	144
13.6.2.	Akute Idiopathische Dysautonomie	146
13.6.3.	Chronische Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	147
13.6.4.	Multifokale Motorneuropathie	148
13.6.5.	Neuropathien bei Monoklonaler Gammopathie	149
13.7.	Myasthenia gravis	149
13.7.1.	Dauertherapie der Myasthenia gravis	149
13.7.2.	Myasthene Krise	150
13.7.3.	Myasthenia gravis bei Kindern	150

13.8.	Dermatomyositis, Polymyositis, Einschlusskörpermyositis .....	151
13.8.1.	Juvenile Dermatomyositis .....	151
13.8.2.	Dermatomyositis und Polymyositis bei Erwachsenen .....	152
13.8.3.	Einschlusskörpermyositis .....	153
13.9.	Literatur .....	154
	<b>Einsatz von Immunglobulinen bei allergischen Erkrankungen</b>	<b>160</b>
14.1.	Einleitung .....	160
14.2.	Asthma bronchiale .....	160
14.3.	Atopische Dermatitis .....	161
14.4.	Chronische Urtikaria .....	162
14.5.	Denkbarer Wirkmechanismus bei allergischen Erkrankungen .....	162
14.6.	Bewertung .....	162
14.7.	Literatur .....	163
	<b>Weitere Anwendungen für i.v.-Immunglobuline</b>	<b>165</b>
15.1.	Morbus Basedow (Graves disease) .....	165
15.2.	Bullöses Pemphigoid und Pemphigus vulgaris .....	165
15.3.	Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom) und Stevens-Johnson-Syndrom .....	166
15.4.	Toxic Shock Syndrome/nekrotisierende Fasziiitis .....	166
15.5.	Myokarditis und chronisches Herzversagen .....	167
15.6.	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS) .....	168
15.7.	Literatur .....	168
	<b>Abkürzungen</b>	<b>170</b>
	<b>Index</b>	<b>171</b>