



Anwendung von humanen Immunglobulinpräparaten bei Lieferengpässen

Bei der 94. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 03.03.2023 wurde folgende Stellungnahme (S 24) verabschiedet

1.0 Einleitung

1.1 Humane Immunglobuline

Medizinische Präparate, die als Hauptbestandteil polyvalente Immunglobuline (Ig) enthalten, werden seit den frühen 1950er-Jahren zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, insbesondere bei primären Immundefekten (PID). Mit Beginn der Plasmafraktionierung vor etwa 50 Jahren wurde die Behandlung mit intravenösem IgG (IVIG) zu einer wichtigen therapeutischen Option [1]. Ig zählen zu den Essential Medicines der WHO [2]. Seit 1988 sind auch Präparate für die subkutane/intramuskuläre Anwendung (SCIG/IMIG) erhältlich, die eine Heimselbstbehandlung ermöglichen.

Humane Immunglobuline sind Plasmaprodukte, die mit Hilfe von industriellen Herstellungsverfahren aus humanem Plasma gewonnen werden. In Deutschland wird Plasma als Ausgangsmaterial durch Aphereseverfahren (source plasma) oder aus Vollblutspenden (recovered plasma) gewonnen. Eine Vollblutspende von 500 ml enthält ca. 275 ml Plasma; bei einer Plasmaspende mittels Apherese werden ca. 650–850 ml Plasma pro Einzelspende gewonnen. Bei der Herstellung von Plasmaprodukten können aus einem Liter Plasma ca. 4 g IgG fraktioniert werden. Der darin enthaltene prozentuale Anteil der einzelnen Immunglobulin-G-Subklassen (IgG1–4) entspricht annähernd den Werten des nativen menschlichen Plasmas

und repräsentiert das humane Antikörper-Repertoire. Ig-Präparate bestehen zu 95 % aus monomeres IgG, geringe Mengen von Dimeren und eine variable, geringe Menge von IgM und IgA. Die Halbwertszeit der meisten IgG-Präparate liegt nach Applikation bei 18–32 Tagen; die erheblichen Unterschiede sind bedingt durch individuelle Katabolismusraten [3]. Die Dosis und die Behandlungsschemata hängen von der Indikation ab (Substitution bzw. Immunmodulation). Generell sollte angestrebt werden, die Dosierung für jede behandelte Person in Abhängigkeit von Pharmakokinetik und klinischem Ansprechen zu individualisieren [4].

1.2 Zugelassene Indikationen

In der Europäischen Union werden die Arzneimittelindikationen, für die es ausreichende klinische Evidenz gibt, in den von der European Medicines Agency (EMA) herausgegebenen Core Summary of Product Characteristics (Core SmPCs) beschrieben [5]. Eine dieser Core SmPCs umfasst die Ig-Präparate zur intravenösen Anwendung (IVIG) (EMA/CHMP/BPWP/94038/2007) [6], die andere die zur subkutanen Anwendung (SCIG) (EMA/CHMP/BPWP/143744/2011) [7] (Siehe 2.1).

Wenn Hersteller von IVIG oder SCIG die Wirksamkeit und Sicherheit mit jeweils einer Studie in der Substitutionstherapie und einer in der Immunmodulation nachweisen, können sie die Indikationen

der Core SmPC bei Marktzulassung erhalten. Die subkutane Anwendung ist für die meisten Produkte nur für die Substitutionstherapie zugelassen. Ein so genanntes faszilitiertes SCIG (fSCIG) Präparat (HyQ-Via®) ermöglicht durch eine vorausgehende subkutane Infusion von rekombinanter Hyaluronidase ein höheres subkutanes Injektionsvolumen und dadurch Injektionsintervalle von 3–4 Wochen, vergleichbar mit IVIG Präparaten [8].

Für alle anderen Indikationen, d. h. außerhalb der in den Core SmPCs beschriebenen, werden separate Studien mit dem jeweiligen Produkt gefordert. Falls diese aus regulatorischer Sicht akzeptabel sind, darf der Hersteller für sein Produkt diese spezifische Indikation in die Fach- und Gebrauchsinformation aufnehmen.

Es gibt 13 IVIG-Präparate und 7 SCIG-Präparate, die für die in den Core SmPC gelisteten Indikationen zugelassen sind. Das Paul-Ehrlich-Institut listet aktuell die polyvalenten Präparate, die eine gültige Zulassung besitzen. Dies gibt jedoch keine Auskunft darüber, ob die Präparate auf dem Markt verfügbar sind (https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/immunglobulinpraeparate/immunglobulinpraeparate-node.html?cms_gts=173944_list%253Dheader_text_sort%252Basc).

1.3 Off-label Gebrauch

In der klinischen Praxis werden IVIG- und SCIG-Präparate auch außerhalb der

zugelassenen Indikationen eingesetzt, teilweise ohne angemessenen wissenschaftlichen Nachweis der Wirksamkeit [9, 10]. Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung durch die European and Mediterranean Initiative in Transfusion Medicine (EMITm) analysierte die Entwicklung der Verwendung von Ig von 2004 bis 2020 und stellte einen progressiven Anstieg (bis zu 40 %) der Verwendung dieser Produkte bei zweifelhaften Indikationen fest, d. h. ohne solide wissenschaftliche Wirksamkeitsbeweise [11, 12].

1.4 Nachfrage und Verfügbarkeit

In Deutschland werden seit vielen Jahren konstant große Mengen an Fraktionierungsplasma gewonnen (ca. 3 Mio. Liter). Dieses war bis 2020 rechnerisch für eine Selbstversorgung ausreichend. Allerdings wird aktuell das in Deutschland gesammelte Plasma nicht direkt zur Herstellung für Arzneimittel für den deutschen Markt verwendet. Vielmehr wird das Plasma an international arbeitende Arzneimittelhersteller abgegeben und diese vermarkten die Produkte auf dem globalen Markt [13]. Dementsprechend wird unter den aktuell gültigen Vereinbarungen ein erhöhtes Plasmaaufkommen in Deutschland nicht zwingend zu einer besseren Verfügbarkeit von Plasmaderivaten in Deutschland führen. Spenderinnen und Spender in Deutschland tragen derzeit ca. zu 6 % des weltweiten Plasmaaufkommens bei.

Seit über 20 Jahren nimmt der Einsatz von Ig in USA und Europa um ca. 8 % pro Jahr zu [14]. Die verstärkte Nachfrage nach Ig hat zu einem Ungleichgewicht zwischen Verfügbarkeit und Nachfrage geführt [15]. Dies wurde durch das verringerte Plasmaaufkommen während der COVID-19-Pandemie verstärkt, das hauptsächlich die USA betraf. Durch die verringerte Menge an Ausgangsmaterial, kam es zu einer geringeren Herstellung von Ig, was in der Konsequenz eine Wettbewerbsdynamik zwischen den Ländern ausgelöst hat. Von vielen Herstellern werden daher derzeit Lieferengpässe in einigen Ländern gemeldet [16]. In Deutschland sind die Lieferengpässe in der Lieferengpass-Datenbank des BfArM öffentlich einsehbar: [\[gen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml\]\(https://gen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml\).](https://anwendung-</p></div><div data-bbox=)

Dort kann nach Lieferengpassmeldungen für bestimmte Arzneimittel gefiltert werden. Für eine Anzeige der Lieferengpassmeldungen für Immunglobulinpräparate muss in der Filtermaske der Webseite unter der Rubrik „Wirkstoffe“ der Begriff „Immun“ eingegeben werden. Bei einer anschließenden Anwendung des Filters werden alle aktuell offenen Lieferengpassmeldungen für Immunglobulinpräparate angezeigt.

Eine eingeschränkte Verfügbarkeit gab es bereits in den letzten zehn Jahren aufgrund der kontinuierlichen Zulassung in neuen Anwendungsgebieten und der besseren diagnostischen Erfassung von primären (PID) und sekundären Immundefizienzen (SID) [17]. Verbrauchssteigernd wirkt ferner eine Zunahme der Lebensdauer der Patientinnen und Patienten und damit verbundenen lebenslangen Behandlungen, sowie eine Zunahme des durchschnittlichen Körpergewichtes der Behandelten, da Ig nach kg Körpergewicht dosiert werden [18]. Außerdem werden Ig zunehmend in Ländern eingesetzt, die zuvor diese Therapien nicht durchführten, was die weltweite Verfügbarkeit dieses Arzneimittels weiter einschränkt.

2.0 Demand Management

Der Rückgang des Plasmaspende-Aufkommens während der COVID-19-Pandemie hat den schon bestehenden weltweiten Mangel an Ig weiter verschärft [16]. Diese Entwicklung macht eine Reihe von Maßnahmen erforderlich, die zum Ziel haben, die Knappheit zu überwachen, zu bewältigen sowie eine möglichst evidenzbasierte, klinisch-therapeutische Verwendung zu sichern.

Der Arbeitskreis Blut hat sich zum Ziel gemacht, den aktuellen Stand zur Versorgung mit IVIG und SCIG zu erfassen und mögliche Stellschrauben zur Verbesserung und Sicherung der Versorgungssituation zu identifizieren. Hierzu wurden neben ärztlichen Vertretern von klinischen Disziplinen, die häufig Ig einsetzen (wie Immunologie, Rheumatologie, Onkologie, Neurologie), auch Pharmazeuten herangezogen.

Solange keine Vereinbarungen zu einer veränderten Vermarktung von in Deutschland gespendetem Plasma getroffen werden, wird, im Fall einer Ig-Verknappung, in erster Linie eine Modifikation der klinischen Anwendung im Sinne einer Priorisierung der Ig-Präparate erforderlich sein. Dies kann in einem sogenannten „Demand Management Plan (DMP)“ geregelt werden, der in manchen Ländern, aber bisher nicht in Deutschland, etabliert ist. In diesem wird empfohlen, wie Indikationen für eine Ig Therapie in Mangelsituationen priorisiert werden sollen (siehe Punkt 2.2).

2.1 Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIG und SCIG

Von der EMA zugelassene Indikationen für IVIG laut Core Summary of Product Characteristics (IVIG Core SmPC – EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6); Stand 01.01.2022

<https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>

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

- Primären Immundefekten (PID) mit verminderter Antikörperproduktion
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patientinnen und Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Defizit spezifischer Antikörper (PSAF, proven specific antibody failure)¹ oder einem Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) und einem hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen

¹ PSAF = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe

Eingriffen. Bei fetalen Alloimmunthrombozytopenien (FAITP) mit drohender intrakranieller Blutungsneigung im Fötus sind sowohl therapeutische, als auch prophylaktische IVIg Gaben während der Schwangerschaft indiziert.

- Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe **Tab. 1**)
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

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

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

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

Für die Produkte Hizentra®, Cutaquig® und Hyqvia® wurde der aktuellere Wortlaut der Substitutionstherapie von der IVIG Core SmPC übernommen.

2.1.3 Produktspezifische Sonderindikationen

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

- Gamunex®
 - Immunmodulation bei Erwachsenen: Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis

Tab. 1 Immunmodulatorische Alternativen, die bei nicht-PID/SID Patientinnen und Patienten anstelle von Ig in Betracht kommen

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

- Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe für anfällige Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird
- Octagam® 10 %
 - Immunmodulation bei Erwachsenen mit aktiver Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroiden behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln

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

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

2.2 Demand Management Plan für Deutschland

Eine Möglichkeit, die Anwendung von Ig zu steuern ist die Erstellung von so ge-

nannten Demand-Management-Plänen. In diesen wird – abhängig von der Versorgungssituation – eine Priorisierung der Anwendung vorgenommen. Hierzu wird der Versorgungsengpass in bestimmte Stufen eingeteilt, die dann entsprechende Therapieangaben nach sich ziehen.

2.2.1 Maßnahmen in Zeiten manifester Verknappung von Ig

Insbesondere weil Ig nur in begrenztem Umfang verfügbar sind, sollen diese nur für zugelassene Indikationen angewendet werden [6, 7]. Zusätzlich sollten folgende Therapiegrundsätze unbedingt beachtet werden:

- Unter Berücksichtigung von Effektivität und Wohl der Behandelten Ig nur in der niedrigsten Dosierung und dem längsten vertretbaren Intervall verabreichen [19].
- Bei übergewichtigen Personen Ig-Dosierung anhand des idealen Körpergewichtes berechnen und beobachten, ob die Effektivität gewährleistet bleibt [18].
- In Situationen schwerer Ig-Verknappung und bestehenden immunmodulatorischen Indikationen auf andere Medikamente oder Prozeduren ausweichen (**Tab. 1**) um das vorhandene Ig vorrangig für Antikörperbildungsstörungen (PID und SID) verwenden zu können.

Indications from Core SmPC	2020 Canadian National Plan for Management of Shortages of Ig Products – Interim Guidance https://nacblood.ca/sites/default/files/2021-09/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%2028lg%29%20%20Interim%20Guidance%20July%202027%202020.Published.pdf	2012 British DMP* https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update *The British and Australian DMP are quite similar.	2019 France Hiérarchisation des indications des Ig humains polyvalentes https://archive.ansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/caf0a364869bf00d17be79df959d4f3d.pdf
	Dependent on national inventory hold ("weeks on hand" WOH): Green = sufficient Ig, >11 WOH Amber = insufficient Ig 5-8 WOH Red = insufficient < 5 WOH	Red = highest priority due to risk to life w/o treatment. Blue = reasonable evidence but where other treatment options are available.	Red = highest priority Blue = reserved for emergencies or in case of lack/failure of alternatives
PID	Preferential use if Ig shortage has reached amber or red level, target IgG trough of 5-7 g/L (individualise)	Red (long-term)	Red
SID	Preferential use if Ig shortage has reached amber or red level, target IgG trough of 5-7 g/L (individualise)	Blue (long-term)	Blue
ITP	(details depend on acute or chronic) Failure, contraindication or intolerance to steroids and anti-D Ig (if patient is Rh (D)-positive). Alternative therapies (immunomodulators, thrombopoietin receptor agonist, rituximab) should be considered. AND one of the following: - When the platelet count is <30 x 10 ⁹ /L and there is moderate to severe bleeding - Before urgent surgery and there is a need to rapidly raise the platelet count - There is life-threatening bleeding	Red (short-term, excluding chronic)	Red (severe forms of ITP)
CIDP	Consider steroids and/or plasma exchange whenever possible Initial and maintenance treatment in cases of failure, contraindication or intolerance to other forms of immunosuppressive therapy	Red (short-term) Blue (long-term)	Blue Consider steroids, plasma exchange
MMN	For front-line therapy	Blue (long-term)	Blue
GBS	Amber Preferential use for initial treatment of GBS if plasma exchange not available or feasible. A second course of IVIG may be considered in patients with clearly demonstrated secondary deterioration, only after assessment by a specialist Red In cases of failure, contraindication or intolerance to plasma exchange OR in cases where plasma exchange is not available	Red (short-term)	Red (or Miller-Fisher) in infants Red in adults if plasma exchange is contraindicated
Kawasaki disease	First line therapy Following the initial dose, maximum one additional dose may be given if there is ongoing inflammation	Red (short-term)	Red
Product specific indications			
Dermatomyositis	In cases of severe disease and failure, contraindication or intolerance to other therapeutic options	Blue (long-term) (also PM and IBM)	Blue
Myasthenia gravis	Amber In cases of severe exacerbation, myasthenic crisis or in preparation for urgent or semi-urgent surgery Red In cases of severe exacerbation, myasthenic crisis or in preparation for urgent or semi-urgent surgery with failure, contraindication, intolerance or lack of availability of plasma exchange or other therapeutic options.	Blue (short-term) (includes Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS))	Blue

Abb. 1 ▲ Vergleich ausländischer Demand Management Pläne

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

Beispiele ausländischer Demand Management Pläne:

Kanada [24], Großbritannien [25], Australien [26] und Frankreich [27] haben seit längerer Zeit weitgehend ähnliche DMP mit Priorisierungsvorschlägen nach evidenzbasierten Indikationen, die sich auch in den Core SmPC der EMA wiederfinden (▣ Abb. 1).

2.3 Italienischer Demand management Plan 2/2022

Kürzlich erschien ein italienischer DMP [28], der mit einem Ampel-System den deutschen Bedürfnissen am nächsten kommt: https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/847339/Guidelines_on_the_use_of_human_immunoglobulins_in_case_of_shortages.pdf (▣ Abb. 2).

Für eine verlässliche Einschätzung der aktuellen Versorgungslage und deren Zuordnung zu den vier Graden der Ig-Verfügbarkeit stehen neben den Lieferengpassmeldungen die Daten nach § 21 Transfusionsgesetz zum Immunglobulinverbrauch zur Verfügung [29]. Nach diesen hat sich der Verbrauch an Ig in den letzten zehn Jahren von 5643 kg auf 13.276 kg mehr als verdoppelt. Diese Daten sind jedoch nur retrospektiv kumulativ über ein Jahr verfügbar und erlauben keine zeitnahe oder regionale Beurteilung der Versorgungslage. Hierzu wären eine größere Transparenz sowohl der Herstellungs- als auch der Verbrauchsdaten wünschenswert. In Deutschland kann vermutet werden, dass aufgrund der aktuellen Lieferengpassmeldungen und der Erfahrungsberichte aus der klinischen Anwendung, mindestens die hellgrüne Phase der Ampel erreicht ist.

Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, entweder eine zentrale Bevorratung von Ig zu initiieren oder z. B. durch vertragliche Regelungen zwischen Krankenkassen und Herstellern eine dem prospektiven deutschen Jahresbedarf angepasste Menge an IVIG und SCIG sicherzustellen.

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

Abb. 2 ▲ Erfassung- und Zuordnungskriterien gemäß Ig-Verfügbarkeit (adaptiert nach den nationalen Plänen Kanadas und Italiens (mit „Ampelsystem“) für den Umgang mit Verknappungen von Ig-Präparaten)

3.0 Ausblick

Die Herstellung medizinerischer Präparate wie Ig aus gespooltem Humanplasma ist ein komplexer, streng regulierter Prozess, der neben Produktions- und Präparatequalität vor allem Sicherheit und Wirksamkeit garantieren muss. Eine stetig steigende Anzahl an gesicherten Indikationen für Substitutionstherapien (PID, SID) und auch immunmodulatorischen Indikationen (Autoimmunität, Neuroimmunologie) haben den Bedarf an IVIG und SCIG-Präparaten in den letzten 15 Jahren um ca. 8 % pro Jahr ansteigen lassen und auch für die nächsten Jahre ist kaum eine Nachfragesenkung zu erwarten [13, 16]. Drei Einflussgrößen bestimmen den globalen Ig-Markt:

1. Die jährlich global gesammelte Plasmamenge, welche SARS-CoV-2-Pandemie bedingt in den letzten beiden Jahren leicht abnahm. Der Trend geht dahin, dass diese globale Plasmamenge von inzwischen weniger als 10 großen plasma-verarbeitenden Firmen fraktioniert und global vermarktet wird. Regionale Marktverschiebungen und Präferenzen könnten somit die Verfügbarkeit von Ig für Patientinnen und Patienten ebenso einschränken wie strategische Erwägungen der pharmazeutischen Unternehmen.
2. Der wachsende Bedarf an Ig, dem eine sparsame und strikt auf Evidenz basierte Behandlungsstrategie entgegenwirken kann und die darauf achtet, Off-Label Use soweit wie möglich zu verhindern. Verschiedene Län-

der entwickelten daher verbindliche Nachfrage-Management-Pläne (demand management plans, DMP), die sicherstellen sollen, dass Ig nur nach strengen und einvernehmlich erarbeiteten Regeln abgegeben werden und bei extremer Verknappung für die betreuenden Ärztinnen und Ärzte nur noch ein kleiner Restspielraum für die Ig-Verordnung verbleibt. Sollte trotz der vorgeschlagenen Maßnahmen lokale Triagesituationen eintreten, wird empfohlen ad hoc die zuständige Ethikkommission beratend hinzuzuziehen.

3. Die Entwicklung neuer innovativer Therapieformen, die besonders im immunmodulatorischen Indikationsbereich, die Verordnung von Ig deutlich verringern könnten. Hoffungsvolle Ansätze beziehen sich auf den Einsatz FcRn-Rezeptor blockierender Substanzen die die Halbwertszeit von IgG, IgG-Autoantikörpern und Immunkomplexen verringern ohne das Infektionsrisiko wesentlich zu erhöhen [21, 30, 31].

Der Arbeitskreis Blut empfiehlt daher zunächst, Ärztinnen und Ärzte über geeignete Medien über die angespannte Versorgungssituation zu informieren und auf die gesicherten Indikationsbereiche hinzuweisen. Weiterhin empfiehlt das Gremium, auch für Deutschland einen Nachfrage-Management-Plan (DMP) für Immunglobuline zu erstellen, um bei einer weiter zugespitzten Mangelsituation einheitliche Vorgaben für die Anwendung von Immunglobulinen zu haben. Hierzu

ist der Aufbau neuer bzw. die Ergänzung bestehender Monitoringinstrumente zur konkreten Erfassung der Versorgungssituation unabdingbar. Dabei wäre auch eine indikationsspezifische Erfassung der jährlich abgegebenen Ig-Mengen erstrebenswert. Ferner sollte die Förderung der Blut- und Plasmaspende in Deutschland ausgebaut und verstetigt werden, damit auch zukünftig genügend Fraktionierungsplasma in Deutschland gewonnen wird. Dies sollte um Bemühungen ergänzt werden, auch innerhalb der EU die Plasmaspende zu fördern. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob mit den pharmazeutischen Unternehmen vertragliche Vorkehrungen getroffen werden können, die eine Lieferung von Ig proportional zur gewonnenen Plasmamenge an Deutschland garantieren. Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Entwicklung alternativer immunmodulatorischer Verfahren.

Diese Stellungnahme wurde erarbeitet von der Untergruppe „Versorgung mit Plasmaderivaten“:

Prof. Dr. H.-H. Peter (Federführung), Prof. Dr. Stephan Ehl, PD Dr. Fabian Hauck, Dr. Dieter Herzig, Dr. Linda Holtkamp, Dr. Jacqueline Kerr, Prof. Dr. Harald Klüter, Prof. Dr. Helmar Lehman, Simone Nießner-Sasse, Dr. Ruth Offergeld; Gast: Dr. Jochen Schnurrer

Für den Arbeitskreis Blut
 Dr. Ruth Offergeld Dr. Karina Preußel
 Vorsitzende Geschäftsführerin

Korrespondenzadresse

Ruth Offergeld
 Robert Koch-Institut
 AK-Blut@rki.de

Literatur

- Dalakas MC, Späth PJ (2004) Intravenous Immunoglobulins in the Third Millennium. Parthenon Publishing Group, New York, London
- (2019) WHO model list of essential medicines—21st list. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1237479/retrieve>. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Patel DD, Bussell JB (2020) Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 146(3):467–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.015>
- Shapiro RS, Wasserman RL, Bonagura V, Gupta S (2017) Emerging Paradigm of Primary Immunodeficiency Disease: Individualizing Immunoglobulin Dose and Delivery to Enhance Outcomes. *J Clin Immunol* 37(2):190–196. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-9990-x>
- Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH (2014) Kreuth Ig Working Group. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol* 44(8):2207–2214. <https://doi.org/10.1002/eji.201444700> (PMID: 24975475)
- (2022) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev. 6. <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- (2015) Core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev 1). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-intramuscular-administration_en.pdf. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- (2021) European Public Assessment Report. HyQ-via Product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyqviaepar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Kivity S, Katz U, Daniel N, Nussinovitch U, Papageorgiou N, Shoenfeld Y (2010) Evidence for the use of intravenous immunoglobulins—a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 38(2–3):201–269. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8155-9>
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M et al (2017) Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 139:S1–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
- Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D (2021) European Mediterranean Initiative for Transfusion Medicine. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. *Transfus Clin Biol* 28(1):96–122. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.12.005>
- Farrugia A (2021) The interphase between immunoglobulin, the plasma industry and the public health, managing a finite resource. *Transfus Clin Biol* 28(1):86–88. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.12.004>
- Strengers PF, Klein HG (2016) Plasma is a strategic resource. *Transfusion* 56(12):3133–3137. <https://doi.org/10.1111/trf.13913> (Erratum in: *Transfusion*. 2017 Jul;57(7):1849)
- Hogan Levells (2021) Immunoglobulin therapies in the US: how they are used. Round table report organized by PPTA. https://www.engage.hoganollevells.com/knowledgeservices/attachment_dw.action?attkey=FRbANEucS95NMLRN47z%2BeeOgEFCt8EGQJsjWjCH2WAWHb%2FPDBPVvgh6LnfLHXbLb&nav=FRbANEucS95NMLRN47z%2BeeOgEFCt8EGQbuwypnpZjc4%3D&attdocparam=pB7HEsg%2FZ312Bk80luOIh1c%2BY4beLEaEqL55nKf%2FS2Y%3D&fromContentView=1. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- FDA Center for Biologics Research (2019) Information about immune globulin (human) product shortage. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-about-immune-globulin-human-product-shortage>. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Prevot J, Jolles S (2020) Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 20(6):557–564. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000696>
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R et al (2021) Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol* 106:439–449. <https://doi.org/10.1111/ejh.13580>
- Khan S, Grimbacher B, Boecking C, Chee R, Allgar V, Holding S et al (2011) Serum trough IgG level and annual intravenous immunoglobulin dose are not related to body size in patients on regular replacement therapy. *Drug Metab Lett* 5(2):132–136. <https://doi.org/10.2174/187231211795305302>
- Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA et al (2014) Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front Immunol* 12(5):629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00629>
- Lei WT, Chang LS, Zeng BY, Tu YK, Uehara R, Matsuoka YJ et al (2022) Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network meta-analysis of 56 randomized controlled trials. *eBioMedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103946>
- Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T et al (2021) ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 20(7):526–536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9) (Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):e5)
- Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I et al (2017) Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 16(12):976–986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1) (Erratum in: *Lancet Neurol*. 2017 Dec;16(12):954)
- Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, Pawlitzki M, Regner-Nelke L, Huntemann N et al (2022) Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93(5):548–554. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328665>
- Canadian Bloods Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products (2020) The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products—Interim Guidance. <https://nacblood.ca/sites/default/files/2023-02/The%20National%20Plan%20for%20Management%20of%20Shortages%20of%20Immunoglobulin%20Products%2028lg%29%20Interim%20Guidance.pdf>. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Department of Health NHS (2008) Demand management plan for immunoglobulin use. http://igd.mdsas.com/wp-content/uploads/2016/04/Demand_Management_Plan_SECOND_EDITION.pdf. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- National Blood Authority Australia (2012) Criteria for clinical use of intravenous immunoglobulins in Australia. 2nd Edition. https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (2019) Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes 2019 France. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/15/20211015-ig-tableau-priorisation.pdf>. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Di Giorgio D, Traversa G, Trotta MP et al (2022) Guidelines on the use of human immunoglobulins in case of shortages. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Guidelines_on_the_use_of_human_immunoglobulins_in_case_of_shortages.pdf. Zugegriffen: 8. Aug. 2023 (Italian Medicines Agency—AIFA)
- Henseler O (2021) Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten. https://www.pei.de/Shared-Docs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2021-tfg-21-bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=6. Zugegriffen: 8. Aug. 2023
- Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E et al (2018) Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest* 128(10):4372–4386. <https://doi.org/10.1172/JCI97911>
- Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, Vinh DC, Kiessling P, Greve B et al (2020) Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol* 146(3):479–491.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.016>