

Subkutan applizierbare Immunglobuline zur Behandlung chronischer Immuneuropathien

Bernd C. Kieseier, Verena I. Leussink und Mark Stettner, Düsseldorf

Intravenöse Immunglobuline stellen eine etablierte Therapieform zur Behandlung chronischer Immuneuropathien dar, insbesondere der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP) und der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN). Zur Therapie von Antikörpermangelsyndromen werden Immunglobuline seit Jahrzehnten erfolgreich subkutan verabreicht. Seit einigen Jahren mehren sich Berichte, dass subkutan applizierte Immunglobuline (SCIG) auch zur Therapie der CIDP sowie der MMN erfolgreich eingesetzt wurden. Die gegenwärtige Evidenz deutet darauf hin, dass SCIG eine alternative Therapieoption zur Behandlung der CIDP darstellen könnten, zweifelsohne sind jedoch noch weitere Langzeituntersuchungen notwendig, um deren Sicherheit und Wirksamkeit im klinischen Alltag zu etablieren.

Schlüsselwörter: CIDP, multifokale motorische Neuropathie, IVIG, SCIG, Immuneuropathien

Psychopharmakotherapie 2015;22:229–33.

Seit Jahrzehnten werden Immunglobuline zur Behandlung von Antikörpermangelsyndromen sowie Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bei der Erstbeschreibung durch Bruton im Jahr 1954 wurde eine Immunglobulin-Ersatztherapie durchgeführt, die subkutan erfolgte [3]. Dennoch setzte sich in den folgenden Jahren zunächst die intravenöse Applikationsform durch, vorwiegend aufgrund der schnelleren Applikationsmöglichkeit. Erst mit der Entwicklung einer verbesserten Pumpentechnologie mit Applikationsraten von bis zu 20 ml/Stunde in den 80er-Jahren stieg das Interesse an einer subkutanen Applikation [9].

Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit von Immunglobulinen wird durch den Applikationsweg offenbar nicht beeinflusst [11, 36]. Die intravenöse und die subkutane Applikationsform zeigen jedoch eine unterschiedliche Pharmakokinetik, wobei

derzeit keine Klarheit dahingehend besteht, welcher therapeutische Nutzen für immunvermittelte Neuropathien daraus zu ziehen ist. Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen führt zu einem unmittelbaren Anstieg der IgG-Plasmakonzentration, die in den folgenden zwei bis acht Tagen stark abfällt, um in den darauffolgenden Wochen langsam weiter abzusinken [31]. Der erste starke Abfall in der Plasmakonzentration ist offenbar Folge einer Verschiebung vom Gefäß- ins Extrazellularkompartiment. Der sich anschließende langsame Abfall entspricht dem Katabolismus, während die Immunglobuline wieder in das Gefäßkompartiment übertreten. Subkutan applizierte Immunglobuline hingegen werden im Subkutangewebe aufgenommen und sukzessive freigesetzt, ohne dass es zu relevanten Spitzen in der Plasmakonzentration kommt.

Einige Autoren sind der Auffassung, dass eine klinische Wirksamkeit durch Immunglobuline das Überschreiten einer gewissen Plasmakonzentration vo-

raussetzt [33, 34], andere hingegen behaupten, dass insbesondere ein kontinuierlicher Plasmaspiegel therapeutisch relevant sei [23].

Immuneuropathien

In den zurückliegenden Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass sich das klinische Bild und paraklinische Charakteristika chronischer Immuneuropathien äußerst facettenreich präsentieren, insbesondere innerhalb der großen Gruppe der *chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP)*, die durch verschiedene Subtypen charakterisiert sind. Während die CIDP früher klinisch durch das subakute Auftreten symmetrischer proximaler und distaler Paresen definiert wurde, werden nun neben

Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Dr. Verena I. Leussink, Dr. Dr. Mark Stettner, Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: bernd.kieseier@uni-duesseldorf.de

Abkürzungsverzeichnis

CIDP	Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
MMN	Multifokale motorische Neuropathie
SCIG	Subkutane Immunglobuline

dieser klassischen CIDP weitere Untergruppen definiert, die entweder nur distale symmetrische Paresen oder Sensibilitätsstörungen aufweisen oder durch asymmetrische Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen gekennzeichnet sind [20]. Davon spezifisch abzugrenzen ist die *multifokale motorische Neuropathie (MMN)*, klinisch gekennzeichnet durch asymmetrische Paresen, die meist distal an den Armen beginnen und oft einzelnen peripheren Nerven zugeordnet werden können. Klassischerweise präsentiert sich diese Erkrankung mit multiplen Leitungsblöcken in der elektrophysiologischen Untersuchung. Der Nachweis von Anti-GM1-Antikörpern ist diagnostisch nicht zwingend, zumal sich Patienten mit Nachweis von Leitungsblöcken oder mit Anti-GM1-Antikörpern hinsichtlich der Prognose oder des therapeutischen Ansprechens von anderen Patienten mit MMN nicht unterscheiden.

Die klinische und immunpathogenetische Heterogenität der immunvermittelten Neuropathien stellen eine therapeutische Herausforderung dar.

Immunglobuline bei chronischen Immunneuropathien

Die Immuntherapie der CIDP gestaltet sich komplex. Mit den derzeit etablierten Verfahren – Glucocorticoide, Plasmaseparation und Immunglobuline – ist in der Regel ein Therapieerfolg bei bis zu 80% der Patienten erzielbar [21].

In randomisierten, kontrollierten Studien zeigten intravenöse Immunglobuline eine signifikante klinische Verbesserung gegenüber Placebo [10]. Die frühen Studien hatten jedoch die Limitation einer kurzen Beobachtungsdauer. Erst mit der sogenannte ICE-Studie [15] konnte in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie über 24 Wochen mit anschlie-

ßender Re-Randomisierung und Extension über weitere 24 Wochen eine signifikante klinische Verbesserung unter einer Immunglobulin-Therapie im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, was zur Zulassung einzelner intravenöser Immunglobulin-Präparate in Deutschland führte.

Die Wirksamkeit von Immunglobulinen bei der MMN wurde ebenfalls in einigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien sowie wenigen Fallberichten aufgezeigt [18, 30]. So beschreiben Federico und Mitarbeiter bei 16 Patienten eine Besserung der Patienten in der Immunglobulin-Gruppe in der funktionellen Selbsteinschätzung, in der standardisierten neurologischen Untersuchung, der formalen Krafttestung und in der elektrophysiologischen Messung [8]. In der Regel wird auch bei der MMN eine Dosis von 0,4 g/kg Körpergewicht pro Tag über fünf Tage verwendet, die Erhaltungsdosis richtet sich nach individuellem klinischem Erfolg. Gegebenenfalls wird die Dosis und/oder die Applikationsfrequenz erhöht, um einen Langzeiterfolg dieser Therapie zu erzielen [19, 32]. Im Gegensatz zur klassischen CIDP sind Glucocorticoide und

Plasmaseparation bei dieser Unterform unwirksam [26], sodass Immunglobuline die Therapie der ersten Wahl bei der MMN darstellen.

Subkutane Immunglobuline bei Immunneuropathien

Der zunehmende Einsatz von Immunglobulinen zur Behandlung chronischer Immunneuropathien, insbesondere bei Patienten mit langanhaltendem Bedarf an dieser Therapie, hat das Interesse an einer subkutanen Applikation steigen lassen. Die Gabe über eine Pumpe bietet betroffenen Patienten größere Unabhängigkeit, da die Gabe zu Hause erfolgen kann. Daneben gibt es auch noch theoretische pharmakokinetische Vorteile: Die kontinuierliche subkutane Applikation führt zu höheren und stabileren Serumspiegeln der applizierten Immunglobuline [35], was möglicherweise sogenannte End-of-Dose-Phänomene, also die klinische Verschlechterung zum Ende des Therapieintervalls bei intravenöser Gabe, reduzieren und möglicherweise Verträglichkeitsprobleme bedingt durch den plötzlichen Anstieg von Serum-IgG-Spiegeln durch intravenöse Gabe mindern kann [2].

Tab. 1. Berichte zur Wirksamkeit subkutan applizierter Immunglobuline bei Patienten mit chronisch entzündlicher Polyneuropathie

Autoren	Studienart	Evidenzklasse	Patienten untersucht [n]	Endpunkte	Ergebnis	Referenz
Köller et al. 2006	Fallbericht, de novo	IV	1	MRC, INCAT	Positiv	[22]
Lee et al. 2008	Fallserie, de novo	IV	2	MRC, ODSS	Positiv 2/2	[25]
Bayas et al. 2013	Fallserie, de novo	IV	2	MRC, ODSS	Stabil	[1]
Cocito et al. 2013	Fallserie, Wechsel von IVIG/ SCIG	IV	10	QoL	Positiv	[4]
Markvardsen et al. 2013	RCT, Placebo-kontrolliert	Ib	30	ODSS, MRC, 9HPT, Dynamometrie	SCIG besser als Placebo	[27]
Cocito et al. 2014	Beobachtung, Wechsel von IVIG	III	66	ONLS	Positiv	[5]
Hadden, Marreno 2015	Fallserie, Wechsel von IVIG	IV	4	Tolerabilität, Zufriedenheit	SCIG gut bis besser	[12]

IVIG: intravenöse Immunglobuline; SCIG: subkutane Immunglobuline; RCT: randomisierte klinische Studie; 9HPT: 9 hole peg test; INCAT: *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment group-Score*; MRC: *Medical Research Council-Summenscore*; ODSS: *Gesamtbehinderungsscore*; ONLS: *Gesamtneuropathie-Limitierungsscore*; QoL: *Lebensqualität*; **Tab. 2** gibt einen Überblick über die Evidenzklassen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 2. Evidenzklassen

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	Wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT
Ila	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
Ilb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

In den zurückliegenden Jahren wurde daher der mögliche Nutzen dieser Therapie zur Behandlung der CIDP sowie der MMN in Fallserien und einigen wenigen klinischen Studien untersucht, die in den **Tabellen 1** und **3** aufgeführt sind.

Subkutane Immunglobuline bei CIDP

Bisher wurde eine einzige Placebo-kontrollierte, doppelblinde klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von subkutanen Immunglobulinen bei Patienten mit CIDP durchgeführt [27]. In diese Studie wurden 30 Patienten mit eindeutiger CIDP (definiert nach den sogenannten EFNS/PNS-Kriterien) [16, 17], die gut auf intravenöse Immunglobuline (IVIG) angesprochen hatten, eingeschlossen. Nach einer 1:1-Randomisierung erhielt die eine Hälfte der Patienten Placebo, die andere eine mit ihrer IVIG-Vortherapie korrespondierende Dosis an subkutanen Immunglobulinen (SCIG), zwei- bis dreimalig pro Woche über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen. In dieser Studie konnte eine klinische Überlegenheit von subkutanen Immunglobulinen gegenüber Placebo eindeutig demonstriert werden.

In einer italienischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden 66 CIDP-Patienten von IVIG auf SCIG umgestellt und für vier Monate klinisch verfolgt. Dabei zeigte sich eine klinisch äquiva-

lente Wirksamkeit von SCIG nach Umstellung von IVIG über diesen kurzen Beobachtungszeitraum [5]. Neben diesen beiden Studien gibt es noch kleinere Fallserien und Fallberichte der Evidenzklassen III und IV (**Tab. 2**), die ebenfalls positive Daten zum Einsatz von SCIG bei Patienten mit CIDP liefern (**Tab. 1**).

Subkutane Immunglobuline bei MMN

Bei der MMN konnte in einer einfach verblindeten Studie mit Cross-over-Design eine therapeutische Gleichwertigkeit von subkutanen und intravenösen Immunglobulinen gezeigt werden [13], wobei diese Studie ein suboptimales Studiendesign zeigt und aufgrund einer Fallzahl von nur neun eingeschlossenen Patienten keine sichere abschließende Bewertung erlaubt. Eine weitere Verlaufsbeobachtung über 24 Monate von fünf der ursprünglich neun eingeschlossenen Patienten sowie einem weiteren Patienten bestätigten eine anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von SCIG. Die geringe Fallzahl schränkt die Aussagekraft dieser Beobachtung ebenso ein [14].

Die zuvor aufgeführte italienische Beobachtungsstudie bei CIDP-Patienten umfasste auch 21 Patienten mit einer MMN. Auch für diese Indikation zeigte

sich eine klinisch äquivalente Wirksamkeit von SCIG nach Umstellung von IVIG über den kurzen Beobachtungszeitraum von 16 Wochen [5]. Weitere kleinere Fallserien oder Kasuistiken unterstreichen die potenzielle Wirksamkeit von SCIG bei Patienten mit MMN (**Tab. 3**).

Grundsätzlich sei angemerkt, dass es derzeit keine belastbaren Ergebnisse zum langfristigen Einsatz von SCIG zur Behandlung chronischer Immuneuropathien gibt. Sowohl CIDP als auch MMN können im klinischen Verlauf stark fluktuieren und teilweise remittieren, sodass eine kontinuierliche klinische Überwachung wichtig erscheint.

Schlussfolgerung

Die bisherigen, obwohl limitierten, Ergebnisse deuten darauf hin, dass SCIG hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit als auch Lebensqualität eine interessante Alternative zu herkömmlichen IVIG-Produkten darstellen könnten. Aus Patientensicht könnte die einfache Verabreichung und die örtliche Ungebundenheit bei der Applikation einen Vorteil darstellen. Eine italienische pharmakoökonomische Untersuchung legt nahe, dass durch die Anwendung

Tab. 3. Berichte zur Wirksamkeit subkutan applizierter Immunglobuline bei Patienten mit multifokal-motorischer Neuropathie

Autoren	Studienart	Evidenzklasse	Patienten untersucht [n]	Endpunkte	Ergebnis	Referenz
Köller et al. 2006	Fallserie, Wechsel von IVIG	IV	2	MRC, INCAT	Positiv 1/2	[22]
Harbo et al. 2009/2010	RCT, cross-over, Wechsel von IVIG	III/IV	9/6	Dynamometrie, QoL	Äquivalent, sicher	[13, 14]
Eftimov et al. 2009	Fallserie, Wechsel von IVIG	III	10	MRC	Äquivalenz der hohen Dosis	[7]
Dacci et al. 2010	Fallbericht, de novo	IV	1	ODSS	Positiv	[6]
Misbah et al. 2011	Fallserie, Wechsel von IVIG	IV	8	ODSS, MRC, QoL	Äquivalent	[29]
Cocito et al. 2014	Beobachtung, Wechsel von IVIG	III	21	ONLS	Positiv	[5]
Hadden, Marreno 2015	Fallserie, Wechsel von IVIG	IV	4	Tolerabilität, Zufriedenheit	SCIG gut bis besser	[12]

IVIG: intravenöse Immunglobuline; SCIG: subkutane Immunglobuline; RCT: randomisierte klinische Studie; INCAT: *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment group-Score*; MRC: *Medical Research Council-Summenscore*; ODSS: *Gesamtbehinderungsscore*; ONLS: *Gesamtneuropathie-Limitierungsscore*; QoL: *Lebensqualität*; **Tab. 2** gibt einen Überblick über die Evidenzklassen.

von SCIG zur Therapie der CIDP Kosten eingespart werden könnten [24]. Dennoch bleiben derzeit noch viele Fragen offen. Zunächst besteht Bedarf an kontrollierten Langzeitstudien, die eine Langzeitwirksamkeit von SCIG bei Immunneuropathien demonstrieren. Dabei gilt es, die optimale Dosierung noch zu finden. Ob dabei kontinuierliche IgG-Serumspiegel einen wichtigen Faktor beim Erreichen klinischer Wirksamkeit darstellen, gilt es weiterhin zu untersuchen.

Trotz aller offenen Fragen stellen SCIG für einzelne ausgewählte Patienten mit Immunneuropathien schon heute im Rahmen individueller Heilversuche eine interessante und praktische therapeutische Alternative dar.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Subcutaneous immunoglobulins for the treatment of chronic immune-mediated neuropathies

Intravenous immunoglobulins represent an established therapy for the treatment of chronic immune-mediated neuropathies, specifically chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies (CIDP) as well as multifocal motor neuropathies (MMN). For the treatment of antibody deficiency syndroms subcutaneous immunoglobulins (SCIG) represent a mainstay for decades. An emerging body of evidence suggests that SCIG might exhibit clinical efficacy in CIDP and MMN as well. The following article will review the current evidence for clinical effectiveness as well as safety of SCIG for the treatment of immune-mediated neuropathies and will address remaining open questions in this context.

Key words: CIDP, multifocal motor neuropathy, IVIG, SCIG, immune-mediated neuropathies

Literatur

- Bayas A, Gold R, Naumann M. Long-term treatment of Lewis-Sumner syndrome with subcutaneous immunoglobulin infusions. *J Neurol Sci* 2013;324:53–6.
- Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1238–9.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722–8.
- Cocito D, Paolasso I, Peci E, Spagone E, et al. Improvement of quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy shifting from 16 to 20% subcutaneous immunoglobulins. *Neurol Sci* 2013;34:2061–2.
- Cocito D, Merola A, Peci E, Mazzeo A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 2014;261:2159–64.
- Dacci P, Riva N, Scarlato M, Andresen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report. *Neurol Sci* 2010;31:829–31.
- Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:93–100.
- Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–62.
- Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *Bio Drugs* 2007;21:105–16.
- Gold R, Kieseier BC. Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins. *J Neurol* 2006;253:59–63.
- Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* 2008;152:274–9.
- Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:14–9.
- Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded crossover trial. *Eur J Neurol* 2009;16:631–8.
- Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:1377–80.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–44.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1–9.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295–301.
- Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002;59:7–12.
- Koski CL. Initial and long-term management of autoimmune neuropathies. *CNS Drugs* 2005;19:1033–48.
- Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343–56.
- Köller H, Schroeter M, Kieseier BC, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating neuropathy – update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:273–8.
- Köller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, et al. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immune-mediated neuropathies. *J Neurol* 2006;253:1505–6.
- Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:859–61.
- Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs. intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci* 2014;35:1023–34.
- Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, et al. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:406–9.
- Lehmann HC, Hoffmann F, Fuschsöeller A, Meyer W, Hörste G, et al. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2008;271:34–9.
- Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2013;20:836–42.
- Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2014;21:1465–70.
- Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, et al. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:92–7.
- Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005;31:663–80.
- Rajabally YA. Subcutaneous immunoglobulin therapy for inflammatory neuropathy: current evidence base and future prospects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;85:631–7.
- Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressive treatment for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;D003217.
- Van Doorn PA, Kuitwaard K, Jacobs BC. Serum IgG levels as biomarkers for optimiz-

ing IVIg therapy in CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:38–40.

34. Vlam L, Cats EA, Willemsse E, Franssen H, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1145–8.

35. Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of gammaglobulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14:90–7.

36. Wasserman RL, Church JA, Peter HH, Sleasman JW, et al. Pharmacokinetics of a new

10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *Eur J Pharm Sci* 2009;37:272–8.

PPT – Bücherforum

Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen

Schnell- und Hintergrundinformationen zu Erkennung, Verlauf, Behandlung und Verhütung

Von Reinhard Ludewig und Ralf Regenthal (Hrsg.). Unter Mitarbeit von Claus Köppel, Wolfgang Poelchen, Hans-H. Wellhöner und Michael Burgkhardt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2015. 11., völlig neu bearbeitete Auflage. XXII, 897 Seiten, 90 farbige Abbildungen, 5 farbige Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 89,- Euro. ISBN 978-3-8047-3211-7.

Das bekannte Handbuch präsentiert umfassend den aktuellen Stand bezüglich akuter Vergiftungen und Arzneimittel-Überdosierungen. Der „Ludewig“ ist aktualisiert 2015 in einer neu bearbeiteten, 11. Auflage erschienen und inzwischen ein „Klassiker“ seit seiner 1. Auflage von 1966 geworden. Bei der in Deutschland relativ hohen Anzahl verfügbarer Medikamente, der großen Zahl schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen und dem erhöhten Risiko durch eine steigende Zahl polypharmazeutischer Medikamentenbehandlungen erscheint dieses Standardwerk wichtiger denn je. Besonders informativ sind zusätzliche Kapitel über Gifte, Naturstoffe und chemische Substanzen. Das Buch ist eine mit großer Sorgfalt erstellte, umfassende Darstellung aller relevanten Bereiche von Intoxikationen mit Medikamenten und anderen Stoffen. Es besteht dabei der gleichzeitige Vorteil einer raschen Orientierung, fundierter Hintergrundinformationen und praxisrelevanter Empfehlungen.

Das insgesamt 897 Seiten umfassende Handbuch ist inhaltlich in drei große Bereiche gegliedert: Der erste, allgemeine Teil enthält Kapitel zur Toxikologie sowie allgemeine und spezifische Empfehlungen zu Maßnahmen bei akuten Intoxikationen. Im zweiten, „speziellen Teil“ werden umfassend einzelne Arzneimittel, Drogen, chemische Substanzen und Pflanzen inklusive Giftpflanzen dargestellt. Im dritten Teil folgen als Anhang eine aktuelle Übersicht von Plasmaspiegel-Konzentrationen, eine sehr praktische Tabelle zur Erkennung von Früchten und Samen sowie eine sorgfältige, hochinformativ Darstellung von toxikologisch relevanten Früchten, Pilzen und Tieren.

Im detaillierten, umfassenden Literaturverzeichnis sind Standardwerke und auch neuere Originalarbeiten aufgeführt. Das Sachregister ist umfangreich und erlaubt ein rasches, zielgerichtetes Nachschlagen. Das Buch wird durch insgesamt 90 Abbildungen und fünf Tabellen ergänzt, allerdings wäre bei einem so umfangreichen Standardwerk, neben den einfarbig abgehobenen Tafeln mit Kernsätzen, zusätzlich ein optisch etwas gefälligeres (mehrfarbiges) Design sicher hilfreich. Dies wäre bei der Fülle der Fakten für den Leser sicher praktisch und anschaulicher. Der Bildanhang (Pilze, Früchte, Tiere) ist exzellent, einige Bilder zu vergrößern wäre für einen Nicht-Biologen sicher noch plastischer und zweckmäßiger. Obwohl es sich um ein Mehrautoren-Buch handelt, ist der Stil homogen und gut lesbar.

Der im Geleitwort enthaltene Satz „auch angehenden Medizinern und Pharmazeuten bietet es [...] kompakte Informationen [...] und sensibilisiert sie gleichzeitig für die zunehmend wichtigen Aspekte der Me-

dikamentensicherheit [...]“ ist absolut zu unterstützen.

Insgesamt wird ein interdisziplinäres Werk präsentiert. Schwerpunkte der besprochenen akuten Intoxikationen sind kardiovaskuläre, neurologische und pulmonologische Notfälle. Als Psychiater hätte man sich eine etwas stärkere Darstellung psychiatrischer Aspekte gewünscht.

Auch im Zeitalter des Internets und elektronischer Datenbanken zeigt ein solches Buch durchaus noch Vorteile gegenüber elektronischen Medien. Eine intensivere Darstellung vorhandener elektronischer Medien, beispielsweise Online-Datenbanken oder Interaktions-Kalkulatoren, und eine Bewertung bzw. Empfehlung oder „Verzahnung“ zu vorhandenen Softwarelösungen wäre allerdings angemessen. Das Buch ist im Bereich der Notfallmedizin für Notärzte, akute Aufnahme- und Intensivstationen, Giftnotrufzentralen und für Apotheker uneingeschränkt zu empfehlen. Auch im forensischen Bereich, beispielsweise bei kriminologischen Fragen, ist es nützlich und wertvoll.

Durch den relativ aktuell ergänzten Bereich neuer, synthetischer, illegaler Drogen eignet es sich auch für den täglichen Gebrauch in der Notfall-Psychiatrie.

Dieses Nachschlagewerk stellt einen außergewöhnlichen Klassiker dar, der weit über die oben erwähnten Zielgruppen hinaus höchste Relevanz besitzt und wichtige Hilfestellungen in der ärztlichen Praxis im Bereich der Pharmakotherapie geben kann.

Der Preis von 89,00 Euro für die gebundene Ausgabe ist als sehr günstig anzusehen.

*Priv.-Doz. Dr. Detlef Degner,
Göttingen*