

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

This full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14762>

Please be advised that this information was generated on 2014-11-11 and may be subject to change.

## Substitutietherapie bij agammaglobulinemie

J.J. ROORD<sup>1</sup>, KINDERARTS, EN DR. J.W.M. VAN DER MEER<sup>2</sup>, INTERNIST

*Dames en Heren,*

In 1952 werd door Bruton een patiënt beschreven die leed aan vaak recidiverende, levenbedreigende bacteriële infecties.<sup>1</sup> In het serum van de patiënt kon geen gammaglobuline worden aangetoond. Toediening van humane gammaglobuline leidde tot sterke klinische verbetering. Later onderzoek bij soortgelijke patiënten toonde aan dat onvermogen tot vorming van specifieke antistoffen – noodzakelijk voor de afweer van bacteriële infecties – aan de agammaglobulinemie ten grondslag lag. Gammaglobulinetoediening werd voor patiënten met een ernstige stoornis in de specifieke antistofsynthese de aangewezen behandeling.

In de loop der jaren bleek dat het klinische beeld van patiënten met agammaglobulinemie wordt gekenmerkt door meer dan alleen een verhoogde vatbaarheid voor bacteriële infecties en dat de toediening van gammaglobuline niet alle problemen voorkomt. Bovendien kan gammaglobulinetoediening op zichzelf grote moeilijkheden veroorzaken. De volgende ziektegeschiedenissen mogen dit verduidelijken.

Patiënt A is een 11-jarige jongen die in de tweede helft van zijn eerste levensjaar vele bacteriële infecties doormaakte, vnl. van de bovenste luchtwegen en de huid. Op de leeftijd van 1 jaar werd hij met sepsis en purulente arthritis opgenomen in een ziekenhuis. Daar bleek bij verder onderzoek dat er een immunodeficiëntie bestond: in het serum van de jongen waren geen immunoglobulinen (Ig) van de klasse IgM, IgG en IgA aantoonbaar. Toen werd begonnen met maandelijks intramusculaire toediening van gammaglobuline (0,6 ml van een 16%-preparaat per kg lichaamsgewicht, hetgeen overeenkomt met 100 mg IgG/kg/maand). Zijn infecties kwamen minder vaak voor maar hij bleef toch nog regelmatig last houden van furunkels en otitiden en hij had ook nog vaak antibiotica nodig.

Op de leeftijd van 10 jaar werd bij hem beiderzijds mastoïdectomie verricht wegens chronisch recidiverende otitis en mastoiditis. Aangezien hij nog vaak last had van luchtweginfecties werd getracht de serumconcentratie van de IgG met behulp van een hogere substitutiedosis op een hoger niveau te brengen. De daarvoor benodigde grotere volumina maakten intramusculaire toediening ongewenst. Daarom

Zie ook het commentaar op bl. 1442.

werd na de mastoïdectomie met wekelijkse subcutane toediening van gammaglobuline begonnen (0,3 ml van het 16%-preparaat per kg lichaamsgewicht per week), dus 200 mg IgG/kg/maand. Tijdens een nacontroleperiode van 18 maanden hebben zich geen nieuwe infecties meer voorgedaan en is het IgG-gehalte in het serum gestegen van 2,1 g/l naar 5,5 g/l (fig. 1).

Patiënt B is een 14-jarige jongen bij wie op de leeftijd van 2 jaar de diagnose agammaglobulinemie werd gesteld. Tevoren leed hij aan recidiverende otitiden en pneumonieën. Hij kreeg een substitutiebehandeling met 0,6 ml 16% gammaglobuline per kg lichaamsgewicht intramusculair eens per maand. De serum-Ig-spiegel die daarmee bereikt werd, lag tussen 2 en 3 g/l.

Op de leeftijd van 6 jaar kreeg hij juveniele chronische arthritis aan beide knieën, die met salicylaten en indometacine goed onder controle te houden was. Op de leeftijd van 11 jaar ontstond een op dermatomyositis lijkend ziektebeeld. Onderzoek van spierenzymen, elektromyografie en spierbiopsie bevestigden de diagnose dermatomyositis. Een kweek op enterovirussen uit het spierbiopt viel negatief uit. Een halfjaar later kreeg hij een convulsie. Uit de liquor cerebrospinalis werd bij herhaling een enterovirus geïsoleerd. Begonnen werd met dagelijkse subcutane toediening van 0,3 ml/kg van een 16%-gammaglobulinepreparaat, dat specifieke antistoffen tegen het geïsoleerde virus bevatte. Binnen enkele weken werd hiermee een serum-IgG-concentratie bereikt van 20 g/l (fig. 2); in het serum en de liquor konden toen specifieke antistoffen tegen het desbetreffende enterovirus worden aangetoond. Het virus verdween hiermee niet uit de liquor; wel verdwenen de gewrichtsklachten volledig en de antireumatische medicatie kon worden gestaakt. Ook de symptomen van zijn „dermatomyositis” werden aanzienlijk minder.

Patiënt C is een 48-jarige vrouw van wie de anamnese tot op de leeftijd van 34 jaar geen bijzonderheden vermeldde. Vanaf die tijd had zij veelvuldig infecties van de neusbijholten en 9 maal een longontsteking. Zij had zeer vaak antibiotica nodig wegens haar luchtweginfecties.

Op de leeftijd van 44 jaar werd bij haar de diagnose

<sup>1</sup>Afdeling Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

<sup>2</sup>Afdeling Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis, Leiden.

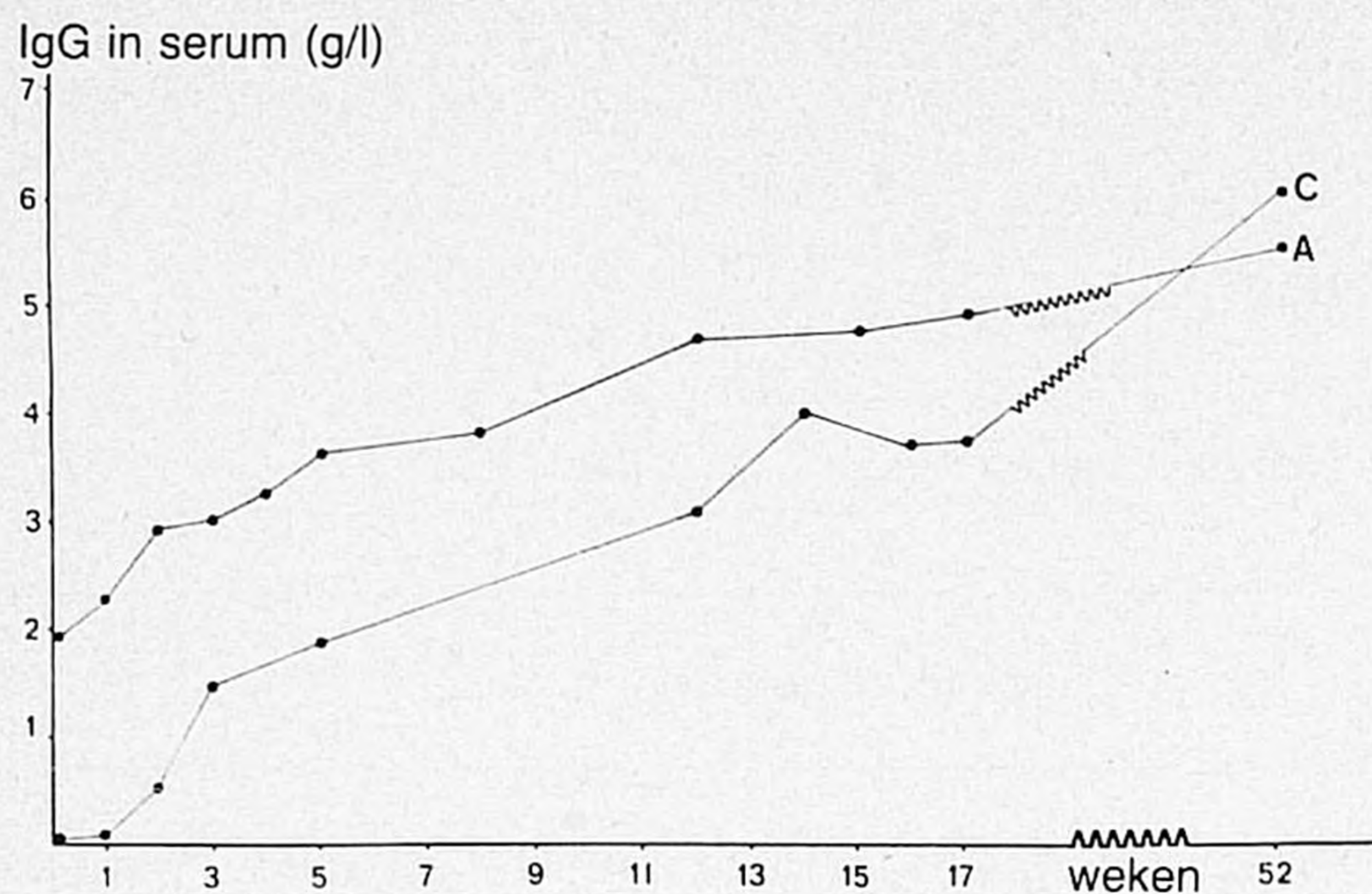


Fig. 1. De serumspiegel van immunoglobuline G bij de patiënten A en C tijdens wekelijkse subcutane toediening van 50 mg IgG per kg lichaamsgewicht.

agammaglobulinemie gesteld en werd begonnen met intramusculaire toediening van 16% gammaglobuline in de reeds eerder vermelde dosis en doseringsfrequentie. Bij haar derde gammaglobuline-injectie raakte zij in shock, waarvoor opname in een ziekenhuis noodzakelijk was. Na deze ernstige reactie op de intramusculaire toediening van gammaglobuline werd geen gammaglobuline meer gegeven.

Vanaf de leeftijd van 46 jaar had patiënte pijnlijke, stijve gewrichten met typische ochtendstijfheid. Wat de luchtwegen betreft zij vermeldt, dat patiënte altijd sputum opgaf, meestal wit van kleur, doch regelmatig ook geel of groen. Als gevolg van de recidiverende luchtweginfecties had patiënte last van bronchorroe, waarschijnlijk als gevolg van bronchiëctasieën. Tevens had zij pernicioze anemie, achloorhydrie en malabsorptie door atrofie van de dunne-darmvlokken. Op de leeftijd van 46 jaar werd begonnen met wekelijkse subcutane gammaglobulinetoediening; dit veroorzaakte geen moeilijkheden. Het serum-IgG-

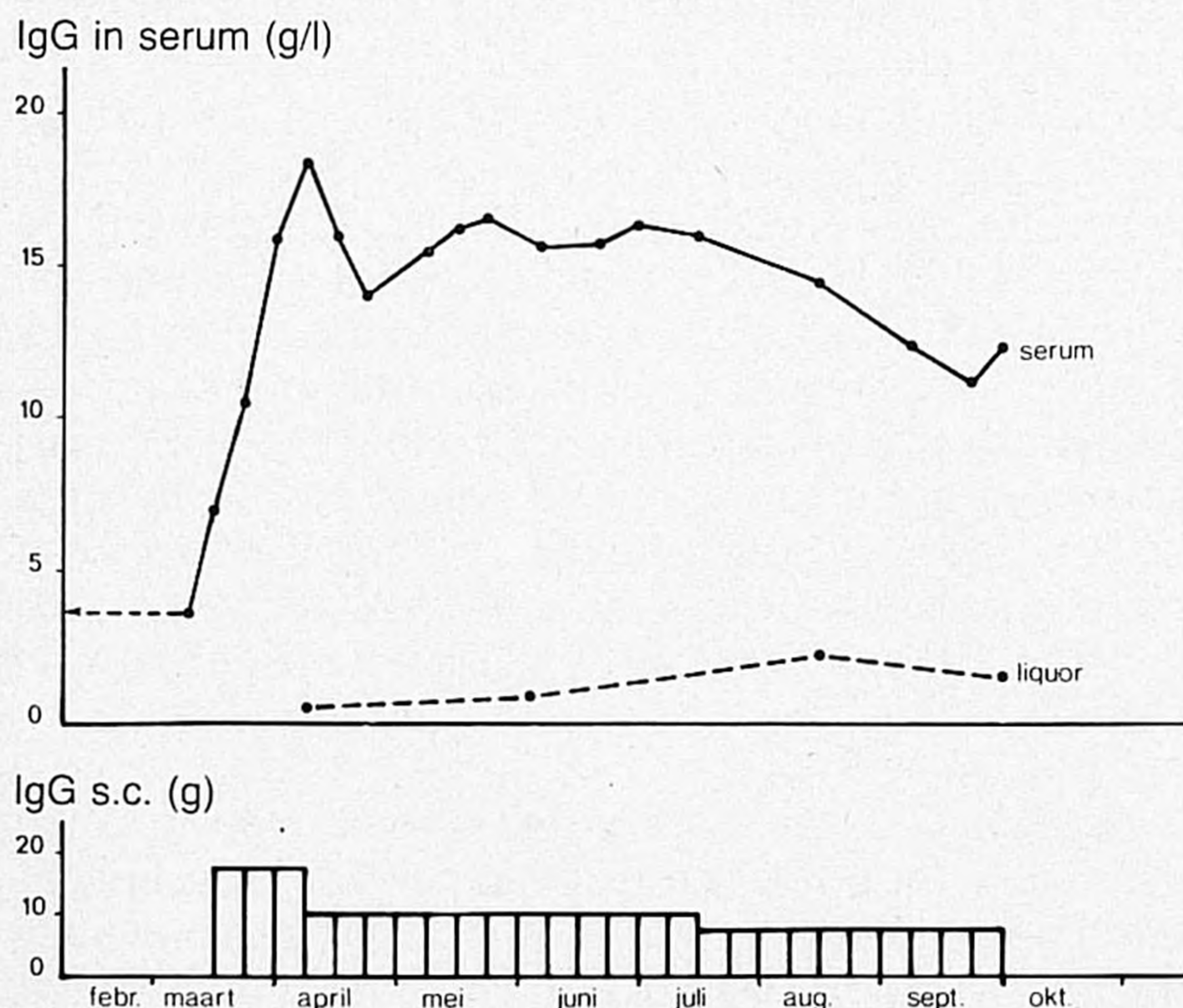


Fig. 2. De immunoglobuline G-spiegel in serum en liquor cerebrospinalis bij patiënt B in relatie tot de subcutaan toegediende hoeveelheid immunoglobuline G.

gehalte steeg in een periode van 3 maanden van 0 naar 5 à 6 g/l (zie fig. 1). Haar gewrichtsklachten verdwenen volledig en de toestand van de luchtwegen verbeterde aanzienlijk.

Uit deze ziektegeschiedenissen blijkt dat primaire agammaglobulinemie aangeboren en verworven kan zijn. Patiënten met agammaglobulinemie hebben vaak infecties met gekapselde pyogene bacteriën (vooral *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*; ook infecties met hemolytische streptokokken van groep A, *Staphylococcus aureus* en meningokokken komen vaak voor). Meestal betreft het infecties van bovenste en onderste luchtwegen, maar ook infecties van de tractus digestivus, van de huid en de ogen komen voor. Tevens kunnen zich bij deze patiënten sepsis, bacteriële meningitis, osteomyelitis of arthritis voordoen.

Virusinfecties kennen gewoonlijk geen ernstig beloop bij agammaglobulinemie doordat de cellulaire immuniteit, althans bij de aangeboren vormen, intact is. Paralytische poliomyelitis ten gevolge van vaccinatie met levend, verzwakt of door infectie met wild poliomyelitisvirus is echter beschreven bij patiënten met agammaglobulinemie. Infectie met hepatitis B-virus kan leiden tot een chronisch progressieve hepatitis. Enterovirus-infecties kunnen een chronisch beloop hebben en door hun lokalisatie in spieren (dermatomyositis), maar vooral in het centrale zenuwstelsel (encephalitis) de dood ten gevolge hebben. De incidentie van maligne tumoren en collageenziekten bij patiënten met agammaglobulinemie is verhoogd. Vooral bij de verworven vorm van agammaglobulinemie komen voor: pernicioze anemie, achylia gastrica, lymfonodulaire hyperplasie en atrofie van de dunne-darmvlokken, hypothyreoïdie, thymoom en andere solide tumoren.

Toediening van immunoglobulinen (tabel) vermindert het ontstaan van bacteriële infecties bij patiënten met agammaglobulinemie. Sinds dertig jaar worden deze immunoglobulinen gewoonlijk intramusculair toegediend. Gammaglobuline wordt geïsoleerd uit plasma afkomstig van gezonde donors of uit menselijk placentaweefsel; dit garandeert een breed spectrum aan specifieke antistoffen. De dosis gammaglobuline die in belangrijke mate bacteriële infecties voorkomt, werd empirisch vastgesteld. Algemene bacteriële infecties kunnen gewoonlijk voorkomen worden, indien de serum-IgG-concentratie boven 2 g/l gehouden wordt. Hiertoe dient de patiënt elke 3 à 4 weken bij intramusculaire toediening 0,6 ml van het 16%-gammaglobulinepreparaat per kg lichaamsgewicht te krijgen. Bij een nieuwe patiënt begint men meestal met de dubbele of 3-voudige dosis.

Hoewel gebleken is dat substitutie met hogere doses betere infectiepreventie geeft, is dit moeilijk te realiseren door het ongemak voor de patiënt. Zo moet bij een adolescent met een gewicht van 50 kg bij deze werkwijze elke 3 à 4 weken 30 ml gammaglobuline

ENKELE VOOR- EN NADELEN VAN DE VERSCHILLENDE TOEDIENINGSWIJZEN VAN IMMUNOGLOBULINEN BIJ PATIËNTEN MET AGAMMAGLOBULINEMIE

	Gammaglobuline			Plasma-transfusie
	Intra-musc.	Intra-veneus	Sub-cutaan	
Pijn	+++	±	±	±
Resorptie	onvolledig	volledig	?	volledig
Anafylactische reacties	soms	soms	geen	soms
Transmissie hepatitis B	geen	geen	geen	soms
Halfwaardetijd IgG (dagen)	ca. 20	10-20	20	20
IgA/IgM-substitutie	-	-	-	±
Andere nadelen				
- groot volume	x			
- lange toedieningstijd		enkele uren	ca. 7 uur	≥ 1 uur

intramusculair geïnjicieerd worden. De patiënt blijft met deze dosis dan bovendien nog vaak last houden van infecties van de bovenste en onderste luchtwegen en moet daarom regelmatig antibiotica gebruiken. Chronische otitis media, sinusitis, mastoiditis en bronchiëctasieën kunnen ontstaan, en deze kunnen chirurgisch ingrijpen noodzakelijk maken. Ook kan de intramusculaire toediening leiden tot ernstige anafylactoïde reacties, waarschijnlijk ten gevolge van opneming van geaggregeerde immunoglobuline in de bloedbaan met daaropvolgende activering van het complementsysteem.

Intramusculaire toediening van gammaglobuline is pijnlijk. Al jaren is dan ook getracht immunoglobulinepreparaten voor intraveneuze toediening te bereiden. Door een bepaalde modificatie van het IgG-molecule waarbij zich geen aggregatie voordoet, zodat het niet tot complementactivering aanleiding geeft, kan het zo verkregen preparaat intraveneus worden toegediend. De daarbij gevolgde bereidingsprocedures hebben echter ook geleid tot verandering van de biologische activiteit en verkorting van de halfwaardetijd van de immunoglobuline, hetgeen de klinische toepasbaarheid weer sterk beperkt.

De laatste jaren zijn immunoglobulinepreparaten voor intraveneuze toediening bereid die een halfwaardetijd hebben die vergelijkbaar is met die van preparaten voor intramusculaire toediening. Bijwerkingen komen echter nog steeds voor en de prijs voor intraveneuze preparaten ligt vele malen hoger dan die voor de intramusculaire preparaten. Een voordeel van intraveneuze preparaten is, dat grote hoeveelheden immunoglobulinen na toediening direct in de circulatie beschikbaar zijn.

Ook plasmatransfusies in een hoeveelheid van 10-15 ml/kg lichaamsgewicht met intervallen van 3 weken zijn toegepast bij de behandeling van patiënten met stoornissen in de specifieke antistofsynthese.

Hiermee kunnen ook snel grote hoeveelheden immunoglobulinen gegeven worden en kunnen behalve IgG, ook IgM en IgA worden gesubstitueerd. Bedacht moet daarbij worden dat IgM en IgA in tegenstelling tot IgG slechts een halfwaardetijd hebben van enkele dagen. Transmissie van virussen en transfusiëreacties zijn een reëel gevaar van plasmatransfusies. Doordat men slechts het plasma van één donor gebruikt, wordt bovendien bij plasmatransfusies slechts een smal spectrum aan specifieke antistoffen gegeven. Zowel voor toediening van intraveneuze preparaten als van plasma geldt dat het een vrij bewerkelijke behandeling is, waarvoor de patiënt vaak naar het ziekenhuis moet komen.

Het intramusculaire preparaat kan, zoals bij de drie beschreven patiënten, ook door langzame subcutane infusie gegeven worden. Hoge serum-IgG-spiegels kunnen hiermee bereikt worden door substitutie met hoge doses. Wij geven ten minste 50 mg gammaglobuline (0,3 ml van het 16%-preparaat) per kg lichaamsgewicht met intervallen van een week. De infusiesnelheid is 2-3 ml/uur. De totale toedieningstijd bedraagt 6-8 uur. Na een korte periode van instructie zijn de patiënten in staat om zichzelf te infunderen, hetzij overdag met een draagbare infusiepomp, hetzij met een infusiepomp 's nachts tijdens de slaap. Bij meer dan 2000 subcutane infusies bij 20 patiënten tijdens de afgelopen 24 maanden werd geen enkele bijwerking gezien.

Er is nog weinig bekend over de invloed van substitutie van hoge doses op de genoemde virusinfecties, collageenziekten en maligne aandoeningen. De patiënten B en C tonen dat substitutie met hoge doses een zeer goede invloed heeft op hun reumatoïde arthritis. Prospectieve onderzoeken zullen echter nodig zijn om de verschillende therapeutische regimes te vergelijken, waarbij aandacht zal moeten worden geschonken aan de verschillende klinische verschijnselen (preventie en behandeling van bacteriële en virusinfecties, ontstaan van autoimmuunziekten en maligne aandoeningen) en ook gekeken zal moeten worden naar de bijwerkingen. Tevens dient een kosten-batenanalyse te worden uitgevoerd.

LITERATUUR

<sup>1</sup> Bruton OC. Agammaglobulinaemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.

Februari 1983

*Bladvulling*

*Incestueus?*

LONDEN. – Het Hoogerhuis heeft het Wetsontwerp, waarbij het huwelijk van een weduwnaar met de zuster zijner overleden vrouw wettig wordt verklaard, bij de derde lezing met 145 tegen 140 stemmen verworpen.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1883; 19: 481.)