



Hämatonkologie trifft Immunologie: Updates zum Management sekundärer Immundefekte und Infektionen

Dr. med. Kirsten Wittke, Berlin; PD Dr. med. Kai Rejeski, MHBA, München; Dr. med. Manfred Welslau, Aschaffenburg

Zusammenfassung

Sekundäre Immundefekte und daraus resultierende Infektionskomplikationen stellen eine zentrale und klinisch relevante Herausforderung in der Hämatologie und Onkologie dar. Ursächlich sind sowohl krankheitsassoziierte Mechanismen, wie bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und multiplem Myelom (MM), als auch therapieinduzierte Immundefizite u. a. unter B-Zell-depletierenden Therapien, wie z. B. monoklonalen Antikörpern, „chimeric antigen receptor“- (CAR-)T-Zell-Therapien und bispezifischen Antikörpern (BsAb). Infektionen sind die führende Ursache der therapieassoziierten Non-Relapse-Mortalität nach CAR-T- und BsAb-Therapie.

Schätzungsweise 80 % der betroffenen Patienten erhalten keine leitliniengerechte Immunglobulin-Ersatztherapie. Die konsequente Substitution reduziert schwere Infektionen signifikant und ist gesundheitsökonomisch vorteilhaft. Die subkutane Applikation bietet gegenüber der intravenösen Gabe einige Vorteile: stabilere Serumspiegel, eine geringere Nebenwirkungsrate und die Möglichkeit einer Durchführung als Heimtherapie. Indikationsstellung, Dosierung und Verlaufskontrolle sollten leitliniengerecht und individuell erfolgen, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hämatologie, klinischer Immunologie und Infektiologie ist dabei essenziell.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die pathophysiologischen Grundlagen sekundärer Immundefekte bei hämatologischen Neoplasien und unter modernen Immuntherapien,
- ✓ das diagnostische Vorgehen bei klinischem Verdacht auf einen sekundären Immundefekt,
- ✓ die Indikationskriterien und Dosierungsprinzipien der Immunglobulin-Substitution bei sekundärer Hypogammaglobulinämie,
- ✓ die Vorteile, Pharmakokinetik und praktische Umsetzung der subkutanen und intravenösen Immunglobulin-Applikation.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

GRUNDLAGEN UND KLINISCHE RELEVANZ SEKUNDÄRER IMMUNDEFEKTE IN DER HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Sekundäre Immundefekte und daraus resultierende Infektionskomplikationen stellen seit Jahrzehnten eine zentrale Herausforderung in der Hämatologie und Onkologie dar. Bereits in den 1950er-Jahren wurde über schwere, teils letale Infektionen bei Patienten mit malignen Lymphomen sowie im Zusammenhang mit zytotoxischen Therapien berichtet [1, 2]. Invasive Mykosen in dieser Patientengruppe, darunter die Mukormykose, sind trotz therapeutischer Fortschritte weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [3]. Während früher vor allem klassische Chemotherapien im Vordergrund standen, hat sich das therapeutische Spektrum insbesondere bei B-Zell-Neoplasien erheblich erweitert [4]. Die zunehmende Zahl zielgerichteter und immunmodulierender Verfahren, wie etwa bispezifische Antikörper oder „chimeric antigen receptor“- (CAR-)T-Zell-Therapien, führt zu komplexen, teilweise lang anhaltenden sekundären Immundefizienzen [5, 6]. Diese betreffen häufig mehrere Komponenten des Immunsystems gleichzeitig und sind klinisch hochrelevant [7]. Registerdaten, unter anderem aus Dänemark für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), belegen über mehrere Jahrzehnte hinweg eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Mortalität [8]. Der Anteil infektiöser Todesursachen ist hingegen vergleichsweise weniger stark zurückgegangen, was die anhaltende Bedeutung infektionspräventiver Strategien unterstreicht [8, 9].

DEFINITION DER PATHOLOGISCHEN INFEKTANFÄLLIGKEIT

Das Leitsymptom eines Immundefektes ist die pathologische Infektanfälligkeit. Um diese von physiologischen, saisonal gehäuften Infektionen abzugrenzen, ist eine strukturierte klinische Bewertung erforderlich. Orientierung bietet hierbei das etablierte Akronym „ELVIS“ [10]:

- E (Erreger): Auftreten opportunistischer Erreger
- L (Lokalisation): Ungewöhnliche oder multiple (polytope) Infektionslokalisationen
- V (Verlauf): Protrahierter, rezidivierender oder therapieresistenter Verlauf
- I (Intensität): Schwere Verläufe wie Sepsis oder invasive Pneumonien
- S (Summe): Erhöhte Infektfrequenz (z. B. >8 Minor- oder >2 Majorinfekte pro Jahr bei Erwachsenen)

Zusätzlich erlaubt die Art der Infektion Rückschlüsse auf die jeweils betroffene immunologische Komponente [9]: Eine Neutropenie, etwa infolge einer Chemotherapie, geht mit einer erhöhten Anfälligkeit für invasive Mykosen wie Aspergillose oder Mukormykose einher. Humorale Defekte manifestieren sich typischerweise durch bakterielle Atemwegsinfektionen, Sinusitiden und Pneumonien [11]. T-Zell-Defekte begünstigen hingegen opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jirovecii* oder das JC(John Cunningham)-Virus, das eine progressive multifokale Leukenzephalopathie auslösen kann [12]. Die differenzierte Analyse des Infektionsmusters ist daher für die Diagnostik wegweisend.

SEKUNDÄRE IMMUNDEFEKTE: ERKRANKUNGS- UND THERAPIEBEDINGTE FAKTOREN

Sekundäre Immundefekte (SID) entstehen entweder krankheitsbedingt oder infolge therapeutischer Interventionen. Insbesondere bei der CLL und beim MM besteht oft schon vor Therapiebeginn eine ausgeprägte Immundysfunktion [13]. Am Beispiel der CLL zeigt sich ein komplexer, kombinierter Immundefekt, der folgende Komponenten umfasst [9]:

- Eine B-Zell-Dysfunktion,
- eine T-Zell-Dysregulation,
- funktionelle Einschränkungen neutrophiler Granulozyten,
- Störungen des Komplementsystems.

Diese Veränderungen sind krankheitsimmanent und treten unabhängig von einer spezifischen Therapie auf. Mit der Einführung B-Zell-gerichteter Therapien, wie Anti-CD20-Antikörpern, Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitoren, bispezifischen Antikörpern (BsAb) oder „chimeric antigen receptor“-(CAR-)T-Zellen, haben sich jedoch Art und Dauer der Immunsuppression gewandelt [4]. Anstelle vorübergehender zytotoxischer Effekte treten nun häufig lang anhaltende humorale Defekte mit Hypogammaglobulinämie und gestörter Gedächtnis-B-Zell-Reifung auf. Mehrlinien- und Dauertherapien verstärken diesen Effekt zusätzlich [14]. Weitere wesentliche Einflussfaktoren auf das Immunsystem sind das zunehmende Lebensalter (Immunoseneszenz), bestehende Komorbiditäten, Mangelernährung sowie eine zusätzliche immunsuppressive Medikation. Beim multiplen Myelom variiert das Infektionsrisiko im Krankheitsverlauf erheblich: Es ist besonders hoch zu Beginn der Erkrankung, bei Therapieeinleitung sowie unter hochintensiven Behandlungskonzepten [15].

FALLBEISPIELE

FALLBEISPIEL 1: KOMBINIERTER SEKUNDÄRER IMMUNDEFEKT BEI CLL

Ein 77-jähriger Patient mit seit 1989 bekannter CLL entwickelte nach langem therapiefreiem Intervall ab 2014 eine Behandlungsbedürftigkeit. Es erfolgte eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin, anschließend Rituximab-Monotherapie sowie seit 2020 eine Dauertherapie mit Ibrutinib. Die CLL befindet sich unter Therapie in guter Kontrolle. Komorbid bestand Typ-2-Diabetes, koronare Herzkrankheit und eine beginnende Alzheimer-Demenz. Anamnestisch fanden sich seit Jahrzehnten rezidivierende Herpesinfektionen, eine Herpes-Zoster-Episode sowie seit den 2000er-Jahren gehäufte Bronchitiden. Seit 2015 traten wiederholt stationär behandlungspflichtige Pneumonien auf. Immunologisch zeigten sich

- eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie (IgG [Immunglobulin G] 1,9 g/l) mit zusätzlicher IgA- und IgM-Reduktion,
- ein erniedrigter Anteil an Gedächtnis-B-Zellen trotz quantitativ erhaltener B-Zellen,
- CD4-T-Zellen 190/ μ l,
- eine fehlende Impfantwort auf Pneumokokken-Vakzination.

Es lag somit ein kombinierter sekundärer Immundefekt mit humoraler und zellulärer Komponente vor.





FALLBEISPIEL 2: ABGRENZUNG ZWISCHEN SEKUNDÄREM UND PRIMÄREM IMMUN- DEFEKT

Eine 33-jährige Patientin entwickelte im Alter von 25 Jahren ein Burkitt-Lymphom und erhielt eine intensive Immunchemotherapie inklusive Rituximab. Es bestand eine anhaltende komplette Remission. Posttherapeutisch persistierten jedoch rezidivierende Atemwegsinfektionen und chronische Diarrhö. Laborchemisch zeigten sich

- ein vollständiger IgA-Mangel,
- ein reduziertes IgM,
- ein reduziertes IgG,
- fehlende B-Zellen nach Rituximab-Therapie,
- leicht reduzierte CD4-T-Zellen.

Zunächst wurde eine sekundäre Hypogammaglobulinämie angenommen. Eine retrospektive Analyse prätherapeutischer Befunde ergab jedoch bereits vor Beginn der Lymphomtherapie

- ein erniedrigtes IgG,
- ein fehlendes IgA,
- reduzierte B-Zellzahl mit niedrigem Gedächtnis-B-Zell-Anteil.

Damit erfüllte die Patientin die Kriterien eines primären Antikörpermangels im Sinne einer „common variable immunodeficiency“ (CVID). Die genetische Diagnostik identifizierte eine ursächliche Mutation.

Dieses Beispiel verdeutlicht die diagnostische Herausforderung in der Abgrenzung zwischen primären und sekundären Immundefekten, insbesondere wenn die immunologische Diagnostik erst nach B-Zell-depletierender Therapie erfolgt. Bei jungen Patienten mit Lymphomen oder Autoimmunzytopenien sollte daher stets an einen primären Immundefekt gedacht werden.

ERWEITERTE KLINISCHE MANIFESTATIONEN PRIMÄRER IMMUNDEFEKTE

Primäre Immundefekte manifestieren sich klinisch nicht ausschließlich durch eine gesteigerte Infektanfälligkeit. Es existiert ein breites Spektrum zusätzlicher klinischer Manifestationen, die mit dem Akronym „GARFIELD“ zusammengefasst werden können [10]:

- G: Granulome
- A: Autoimmunität (z. B. Autoimmunzytopenien)
- R: Rezidivierendes Fieber
- Fl: Fieber
- E: Ekzeme
- L: Lymphoproliferation oder Lymphome
- D: Darmentzündung

Insbesondere bei der Erstmanifestation eines Lymphoms im jungen Erwachsenenalter kann ein unerkannter primärer Immundefekt, wie beispielsweise CVID, die zugrunde liegende Ursache sein (■ **Abb. 1**) [16]. In der klinischen Praxis ist eine differenzierte Diagnose im Nachgang einer intensiven Immuntherapie retrospektiv häufig nicht mehr eindeutig möglich, sofern keine verlässlichen prätherapeutischen Immunparameter dokumentiert wurden.

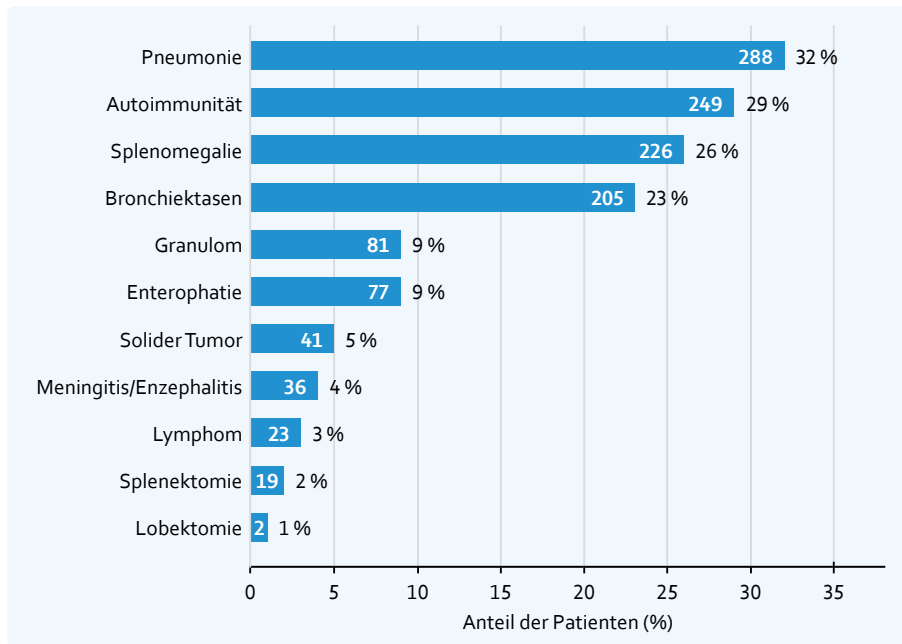


Abbildung 1
Erstmanifestation COVID; modifiziert nach [16]

DIAGNOSTISCHES VORGEHEN BEI VERDACHT AUF SEKUNDÄREN IMMUNDEFEKT

Die zunehmende Komplexität sekundärer Immundefekte erfordert ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen. Ziel ist die frühzeitige Identifikation relevanter Immundefizite, idealerweise bereits vor Beginn einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapie [17]. Ein erster Schritt besteht in der Analyse krankheits- und therapieassoziiierter Risiken. Hierzu zählen die immunologischen Auswirkungen der Grunderkrankung selbst sowie die spezifischen Wirkmechanismen geplanter Therapeutika. Die Kenntnis des Wirkprinzips, etwa B-Zell-Depletion, T-Zell-Modulation oder myelosuppressive Effekte, erlaubt eine Einschätzung möglicher Immundefizite vor Therapiebeginn [6, 18]. Ergänzend liefern klinische Studiendaten Hinweise auf typische infektiöse Komplikationen unter einer bestimmten Substanz. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Studienpopulationen häufig selektiert sind und die reale Versorgungssituation mit älteren, multimorbiden Patienten und Kombinationstherapien nur eingeschränkt abbilden. Von zentraler Bedeutung bleibt die individuelle Anamnese. Erfasst werden sollten insbesondere

- Art, Häufigkeit und Schwere zurückliegender Infektionen,
- Hinweise auf Immundysregulation (z. B. Autoimmunphänomene),
- frühere Impfreaktionen,
- familiäre Auffälligkeiten bezüglich einer Infektanfälligkeit.

BASISDIAGNOSTIK UND ERWEITERTE IMMUNOLOGISCHE EVALUATION

Die immunologische Basisdiagnostik im Erwachsenenalter ist weniger aufwendig als häufig angenommen. Bereits mit einem standardisierten Basisprogramm lassen sich die meisten klinisch relevanten Immundefekte identifizieren. Dieses umfasst [17]

- ein großes Blutbild inklusive Differenzialblutbild,
- die Bestimmung der Immunglobulin-Hauptklassen (IgG, IgA, IgM),
- bei spezifischem Bedarf die Analyse der Immunglobulin-Subklassen,
- eine Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (B-, T- und NK-[natürliche Killer-]Zellen),
- die Beurteilung spezifischer Impfantworten.

Die frühzeitige Erhebung dieser Parameter, idealerweise vor Beginn oder bei Umstellung einer Therapie, ermöglicht die Dokumentation eines individuellen Ausgangswertes. Dies erleichtert die spätere Differenzierung zwischen krankheitsassoziierten, therapieinduzierten und potenziell primären Immundefekten. Insbesondere vor einer geplanten B-Zell-depletierenden Therapie, etwa mit Anti-CD20-Antikörpern wie Rituximab, ist die Bestimmung der Immunglobulin-Hauptklassen und Lymphozytensubpopulationen essenziell. Nicht selten zeigen sich bereits prätherapeutisch diskrete humorale Defizite, die den weiteren Behandlungsverlauf beeinflussen können [19]. Zudem erlaubt die kontinuierliche Verlaufsbearbeitung eine Einschätzung des immunologischen „Impacts“ einer Therapie, beispielsweise bei einer anhaltenden B-Zell-Aplasie oder einer progredienten Hypogammaglobulinämie unter modernen immunmodulierenden Substanzen [6, 20].

ABGRENZUNG ZU PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN UND GENETISCHE DIAGNOSTIK

Die Differenzierung zwischen sekundärer und primärer Immundefizienz kann im Einzelfall anspruchsvoll sein. Mild verlaufende primäre Antikörpermangelsyndrome, insbesondere das CVID, werden nicht selten erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [21]. Mittlerweile sind >500 genetische Defekte bekannt, die primäre Immundefekte verursachen können. Auch genetisch determinierte Defekte manifestieren sich mitunter erst im Erwachsenenalter [21]. Für das CVID existiert zwar eine begrenzte Zahl häufiger assoziierter Gene, die genetische Heterogenität insgesamt ist jedoch hoch. Eine molekulargenetische Diagnostik sollte in der Regel in Kooperation mit spezialisierten Zentren erfolgen [22]. Indikationen hierfür ergeben sich insbesondere bei

- jungem Erkrankungsalter,
- atypischen oder besonders schweren Verläufen,
- zusätzlicher Autoimmunität,
- lymphoproliferativen Manifestationen,
- positiver Familienanamnese.

In ausgewählten Fällen können identifizierte genetische Defekte direkte therapeutische Konsequenzen haben, beispielsweise bei einer „cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4“- (CTLA-4-) oder einer „lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein“- (LRBA-) Defizienz [23].

MONITORINGSTRATEGIEN UND SCHWELLENWERTE

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für ein immunologisches Monitoring oder für den Beginn einer Immunglobulin-Substitution ist klinisch hochrelevant. Ein prätherapeutischer Ausgangswert der Immunglobuline und Lymphozytensubpopulationen wird grundsätzlich als sinnvoll erachtet, um eine verlässliche Baseline zu definieren. Unter einer laufenden B-Zell-depletierenden Therapie sollte zudem eine zumindest initiale Verlaufskontrolle erfolgen [24]. Bei stabilen Laborwerten und fehlender Infektneigung sind engmaschige Kontrollen zwar nicht zwingend erforderlich, jedoch bleibt eine erhöhte klinische Wachsamkeit bezüglich interkurrierender Infektionen angezeigt.

BESONDERHEITEN BEIM MULTIPLN MYELOM

Beim multiplen Myelom wird die Interpretation der Immunglobulin-Spiegel durch das Vorliegen eines Paraproteins erheblich erschwert. Insbesondere bei einem IgG-Myelom kann das Gesamt-IgG durch das monoklonale Protein fälschlicherweise

erhöht erscheinen, während das eigentlich schützende polyklonale („gesunde“) IgG bereits massiv reduziert ist. Zur adäquaten Beurteilung der humoralen Immunkompetenz sollten daher folgende Schritte durchgeführt werden:

- Bestimmung des M-Gradienten durch Serumelektrophorese,
- rechnerische Subtraktion des Paraproteins vom Gesamt-IgG-Wert,
- bei klinischer Indikation ergänzende Analyse der Immunglobulin-Subklassen.

Erst nach Korrektur um den monoklonalen Anteil lässt sich das Infektionsrisiko zuverlässig einschätzen. Dabei gelten grundsätzlich keine anderen Schwellenwerte für eine Substitutionstherapie als bei Nicht-Myelom-Patienten; entscheidend ist jedoch die korrekte Interpretation der korrigierten Laborparameter, um ein relevantes Antikörpermangelsyndrom nicht zu übersehen [15].

SEKUNDÄRE IMMUNDEFEKTE UNTER T-ZELL-BASIERTEN IMMUN-THERAPIEN

T-Zell-basierte Immuntherapien haben das therapeutische Spektrum bei refraktären und rezidierten hämatologischen Neoplasien grundlegend erweitert. Insbesondere die CAR-T-Zell-Therapie sowie bispezifische Antikörper (BsAb) führen auch in mehrfach vorbehandelten Kollektiven zu signifikant verbesserten Ansprechraten [25]. Mit diesen Therapieplattformen ist jedoch ein komplexes Nebenwirkungsprofil assoziiert, das neben immunologischen Akuttoxizitäten auch ausgeprägte infektiologische und hämatologische Komplikationen umfasst [7]. Zu den prototypischen Immuntoxizitäten zählen das Zytokin-Release-Syndrom (CRS) sowie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) [5, 26]. Darüber hinaus treten relevante hämatologische Zytopenien und infektiöse Komplikationen auf, die maßgeblich zur therapieassoziierten Morbidität und Mortalität beitragen [7, 27].

PRINZIPIEN DER CAR-T-ZELL-THERAPIE UND BISPEZIFISCHER ANTIKÖRPER

Die CAR-T-Zell-Therapie basiert auf der gentechnischen Modifikation autologer T-Zellen. Hierbei wird ein chimärer Antigenrezeptor (CAR) eingeführt, der aus einem antikörperbasierten „single-chain variable fragment“ (scFv) zur Antigenerkennung sowie aus intrazellulären Signaldomänen besteht. Neben der CD3 ζ -Aktivierungsdomäne enthalten moderne Zweitgeneration-CAR zusätzlich eine kostimulatorische Domäne (z. B. 4-1BB oder CD28), was die Persistenz und Effektorfunktion der T-Zellen wesentlich verbessert. Der therapeutische Prozess ist komplex und umfasst folgende Schritte [28, 29]:

- Leukapherese zur Gewinnung autologer T-Zellen,
- die genetische Modifikation und ex vivo Expansion der Zellen,
- eine lymphodepletierende Chemotherapie des Patienten,
- Reinfusion der modifizierten Zellen.

Bispezifische Antikörper binden über eine Domäne das CD3-Molekül auf T-Zellen und über die zweite Domäne ein tumorassoziiertes Antigen auf der Zielzelle. Dadurch wird eine unmittelbare zytotoxische T-Zell-Aktivierung induziert [30]. Die klinische Entwicklung dieser Substanzen verläuft hochdynamisch, mit aktuell zahlreichen Phase-I- und Phase-II-Studien sowohl bei hämatologischen als auch bei soliden Tumoren, wobei zunehmend auch Kombinationsregime untersucht werden [18, 31].

NON-RELAPSE-MORTALITÄT UND INFEKTIOLOGISCHE KOMPLIKATIONEN

Eine Metaanalyse mit >7500 Patienten zeigte für die CAR-T-Zell-Therapie eine Non-Relapse-Mortalität (NRM) von etwa 6 bis 7 %. Unter NRM werden Todesfälle verstanden, die nicht auf ein Rezidiv oder den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind [7]. Infektionen stellen mit >50 % der Todesfälle die führende Ursache für NRM nach CAR-T-Zell-Therapie dar [7]. Auch unter bispezifischen Antikörpern machen Infektionen >70 % der berichteten NRM-Ereignisse aus. Trotz eines insgesamt günstigeren akuten Sicherheitsprofils im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie zeigt sich in der Gesamtbetrachtung kein signifikanter Unterschied in den NRM-Raten beider Plattformen [27]. Diese Beobachtung ist maßgeblich durch infektiologische Komplikationen bedingt. Infektionen treten sowohl in der frühen stationären Phase als auch im weiteren Verlauf der ambulanten Nachsorge auf. Während das CRS und das ICANS typischerweise mit der peripheren Expansion der CAR-T-Zellen und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (u. a. Interleukine, TNF (Tumornekrosefaktor), Interferon- γ) korrelieren, dominieren im späteren Verlauf persistierende Immundysregulation und Zytopenien als entscheidende Risikofaktoren für schwere Infektionen (■ Abb. 2) [6, 32].

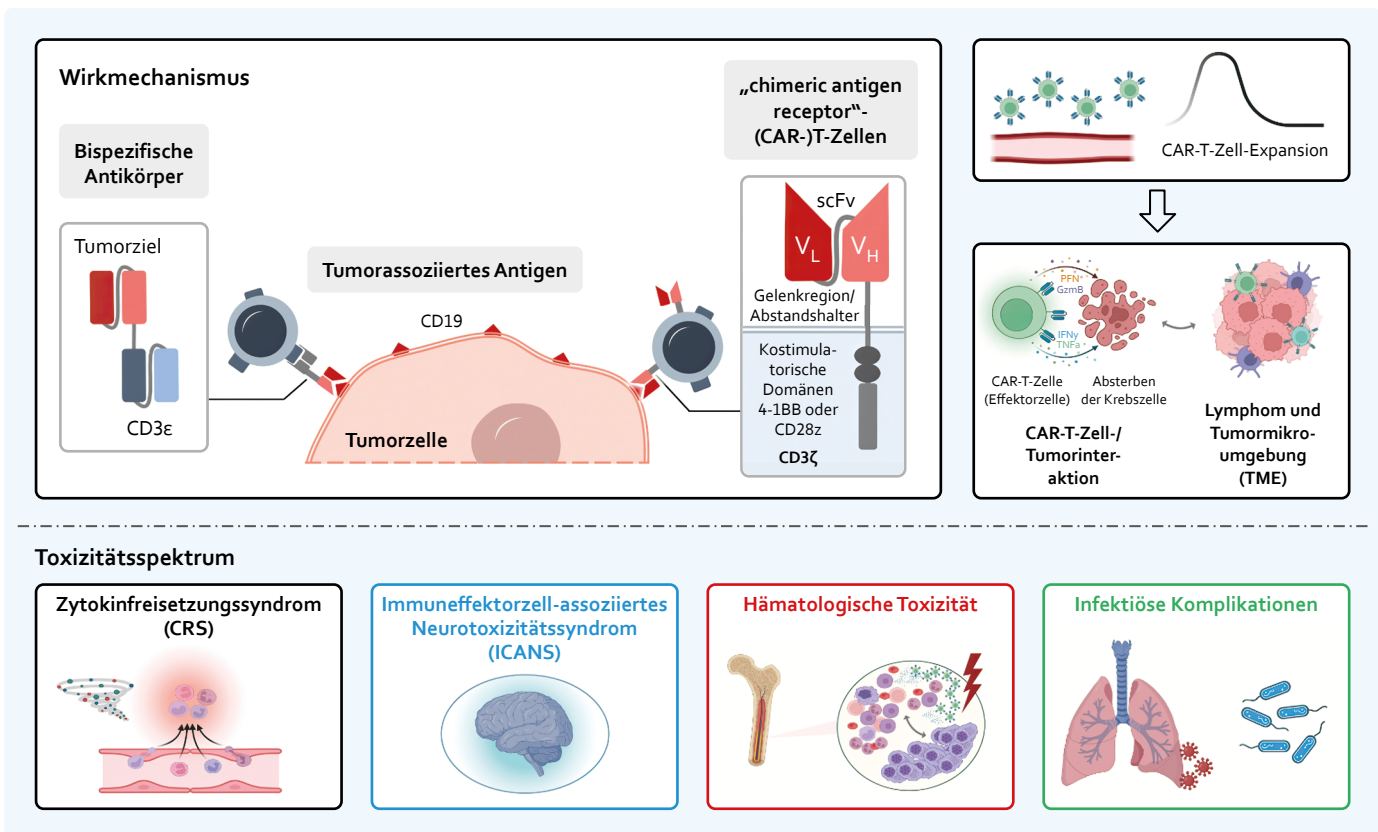


Abbildung 2
Wirkmechanismen und Toxizitätsspektrum von CAR-T-Zell-basierter Immuntherapie; modifiziert nach [32], Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Kai Rejesk

Abkürzungen
scFv = Einzelketten-Fv
VL = Variable Domäne der leichten Ketten
VH = Variable Domäne der schweren Ketten

PATHOPHYSIOLOGIE DER IMMUNSUPPRESSION NACH CAR-T-ZELL-THERAPIE

Die Immunsuppression nach einer CAR-T-Zell-Therapie ist ein komplexes, multifaktoriell bedingtes Geschehen. Wesentliche Faktoren hierfür sind

- die lymphodepletierende Chemotherapie vor der Zellinfusion,
- die Target-vermittelte B-Zell-Aplasie bzw. Plasmazelldepletion (sogenannter „on-target/off-tumor“-Effekt),
- der Einsatz zusätzlicher immunsuppressiver Therapien zur Behandlung von CRS und ICANS, wie beispielsweise Kortikosteroide [33].

Aus diesen Mechanismen resultieren mehrere Immundefizitachsen, die das spezifische Infektionsspektrum der Patienten determinieren [34, 35]:

- Neutropenie: oft bedingt durch vorausgegangene Therapien und die Lymphodepletion,
- T-Zell-Lymphopenie: Beeinträchtigung der zellulären Immunantwort,
- B-Zell-Aplasia und Hypogammaglobulinämie: lang anhaltende Defizite der humoralen Immunität.

NEUTROPENIE UND IMMUNEFFEKTORZELL-ASSOZIIERTE HÄMATOTOXIZITÄT

Zytopenien zählen zu den häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie. Charakteristisch ist ihr qualitativer Verlauf: Nach einer initialen Regeneration der Neutrophilen nach Lymphodepletion kann ein biphasischer oder intermittierender Verlauf mit einem „zweiten Dip“ auftreten, teilweise erst nach Tag 30 [36]. Besonders problematisch ist der primär aplastische Verlauf, der mit einer sekundären Knochenmarkinsuffizienz einhergeht. Zur systematischen Erfassung wurde der Begriff der Immuneffektorzell-assoziierten Hämatotoxizität (ICAHT, ehemals ICAT) etabliert [37]. Dabei wird unterschieden zwischen

- frühem ICAHT (Tag 0 bis 30),
- spätem ICAHT (Tag >30).

Die Graduierung des frühen ICAHT basiert maßgeblich auf der kumulativen Dauer schwerer (Neutrophile $500/\mu\text{l}$) bzw. profunder Neutropenie ($<100/\mu\text{l}$). Mit zunehmendem ICAHT-Grad verlängert sich die mediane Dauer der Neutropenie deutlich und nicht linear (■ **Abb. 3**) [6]. Mit zunehmendem ICAHT-Schweregrad verlängert sich die kumulative Dauer der schweren Neutropenie (ANC [Absolute Neutrophil Count] $<500/\mu\text{l}$) deutlich. Dabei zeigt sich ein nicht linearer Anstieg, der besonders zwischen Grad 2 und Grad 3 ausgeprägt ist. Bei schwerer (Grad 3) und lebensbedrohlicher (Grad 4) ICAHT werden in der Literatur deutlich längere Phasen schwerer Neutropenie beobachtet [36, 37]. Dieser aplastische Phänotyp tritt gehäuft bei einem ausgeprägten frühem ICAHT auf. Dauer und Schwere der Neutropenie korrelieren direkt mit dem Auftreten schwerer bakterieller und fungaler Infektionen innerhalb der ersten 30 bis 100 Tage. Zudem besteht eine enge Assoziation zwischen prolongierter Neutropenie und der infektionsgetriebenen NRM [7, 35].

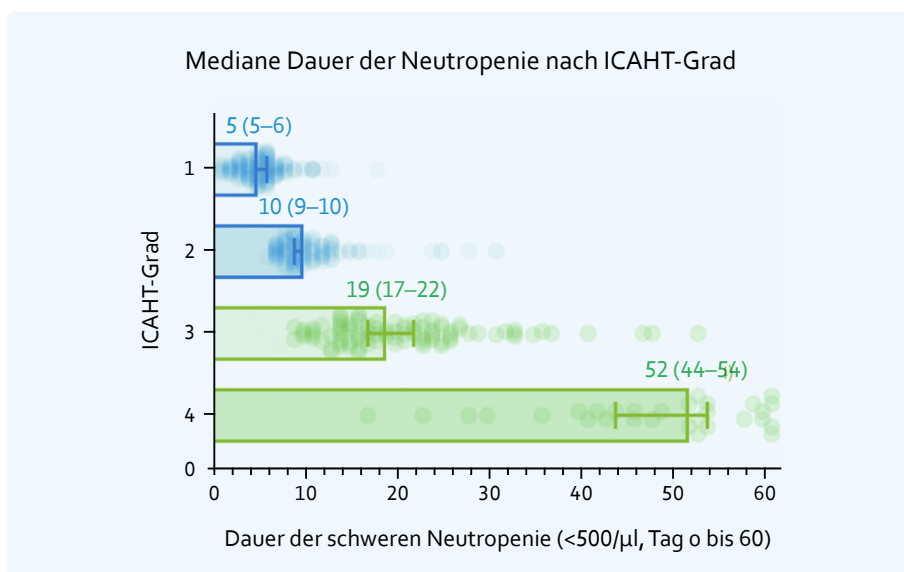


Abbildung 3
Die mediane Dauer der schweren Neutropenie (ANC $<500/\mu\text{L}$) zwischen CAR-T-Infusion und Tag 60, aufgeschlüsselt nach dem Schweregrad der ICAHT; modifiziert nach [35]

HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT UNTER BISPEZIFISCHEN ANTIKÖRPERN

Auch unter der Therapie mit bispezifischen Antikörpern treten relevante Zytopenien auf, obwohl diese Substanzen häufig ohne vorangehende lymphodepletierende Chemotherapie verabreicht werden [31]. Aktuelle Metaanalysen belegen eine klinisch bedeutsame Inzidenz höhergradiger Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien (Grad ≥ 3 nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ [CTCAE]). Der Schweregrad von ICAHT ist eng korreliert mit mehrreihigen Zytopenien sowie mit dem Bedarf an Transfusionen. Besonders auffällig ist dabei eine Zunahme der Dauer der Neutropenie, die ab Grad 3 der ICAHT einsetzt (■ **Abb. 3**) [35].

Diese hämatologischen Toxizitäten sind insbesondere beim multiplen Myelom sowie unter der Anwendung von Kombinationsregimen stark ausgeprägt [38]. Damit tragen auch bispezifische Antikörper wesentlich zur hämatologischen Immunsuppression bei und erhöhen maßgeblich das infektiologische Risiko für die Patienten [5].

T-ZELL-LYMPHOPENIE UND OPPORTUNISTISCHE INFEKTIONEN NACH T-ZELL-BASIERTEN IMMUNOTHERAPIEN

Neben der Neutropenie stellt die T-Zell-Lymphopenie eine zweite zentrale Achse therapieinduzierter Immunsuppression dar. Das Erregerspektrum unterscheidet sich hierbei deutlich und entspricht dem Muster anderer T-Zell-vermittelter Immundefizite [39]. Im Vordergrund stehen dabei opportunistische Infektionen sowie respiratorische Virusinfektionen [6, 34]. Initial wurde angenommen, dass sich die T-Zell-Population innerhalb von sechs Monaten nach der CAR-T-Zell-Therapie weitgehend regeneriert. Real-World-Daten aus mehrfach vorbehandelten Patientenkollektiven, insbesondere in der dritten oder vierten Therapielinie, zeigen jedoch eine deutlich prolongierte T-Zell-Lymphopenie. So kann in Patienten mit B-Zell-Lymphomen die Wiederherstellung adäquater CD4-T-Zell-Zahlen erheblich verzögert sein [34]. Dabei bestanden signifikante Unterschiede zwischen CAR-T-Zell-Produkten mit einer CD28- ζ -kostimulatorischen Domäne (z. B. Axicabtagencicliucl) und solchen mit einer 4-1BB-Domäne (z. B. Tisagenlecleucl). Diese Unterschiede sind unter anderem auf variierende Intensitäten der lymphodepletierenden Vortherapie zurückzuführen, die bei CD28-basierten Produkten häufig höher dosiert ist [40].

B-ZELL-APLASIE, HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE UND CAR-T-PERSISTENZ

Im Gegensatz zur T-Zell-Rekonstitution zeigt sich bei der B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie ein anderes Muster. CAR-T-Zell-Produkte mit einer 4-1BB-kostimulatorischen Domäne sind typischerweise mit einer längeren Persistenz der modifizierten T-Zellen assoziiert, was direkt mit einer prolongierten B-Zell-Aplasie korreliert. Demgegenüber können bei CD28-basierten Produkten bereits nach sechs bis zwölf Monaten erste Zeichen einer B-Zell-Rekonstitution auftreten [40]. Der Verlust der B-Zell-Aplasie stellt daher bei einer CD19-gerichteten Therapie ein funktionelles Surrogat für das Ende der CAR-T-Zell-Persistenz dar. Die klinische Relevanz dieser Immundefizite wurde anhand definierter Immunrestitutionskriterien untersucht. Hierzu zählen

- CD4-T-Helferzellen $>200/\mu\text{l}$,
- der Nachweis einer B-Zell-Rekonstitution,
- eine IgG-Rekonstitution.

Eine ausbleibende Immunrekonstitution nach diesen Kriterien ist mit ungünstigeren Überlebensdaten und einer erhöhten NRM assoziiert (■ **Abb. 4**) [40]. Persistierende T-Zell-Lymphopenien, B-Zell-Aplasien und eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie stellen somit wesentliche Determinanten der infekassozierten Morbidität und Mortalität dar.

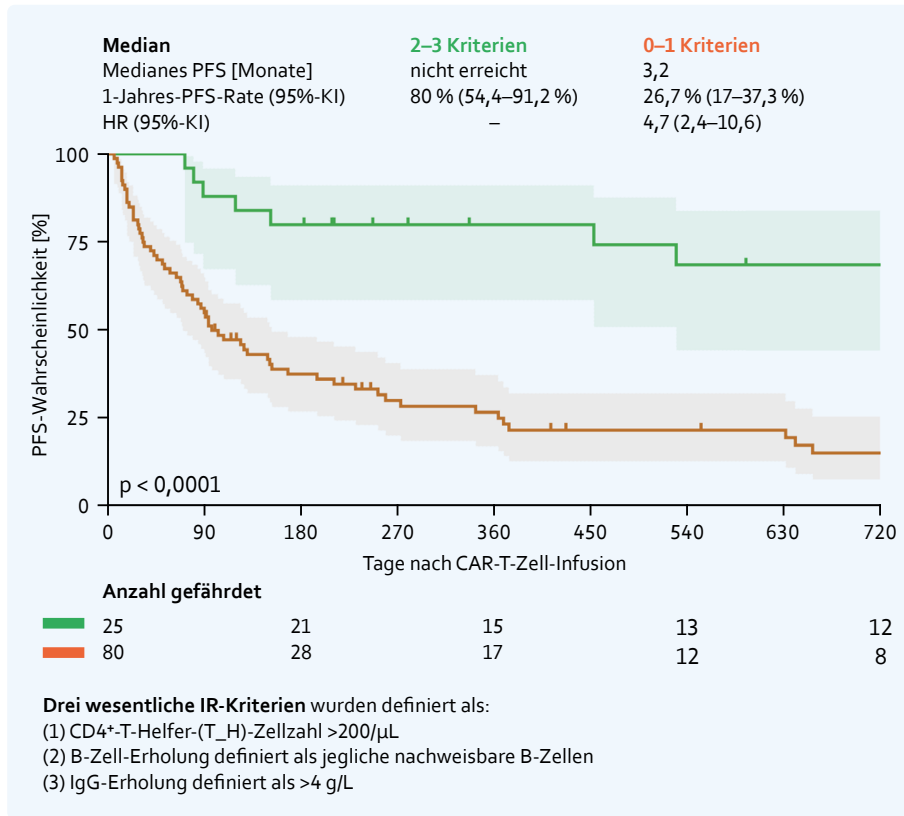


Abbildung 4
 Persistierende CAR-T-Zell-Therapieinduzierte Immundefizite und Mortalität; modifiziert nach [40]

Abkürzungen
 PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
 CI / KI = Konfidenzintervall (Confidence Interval)
 HR = Hazard Ratio
 CAR-T = Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle (Chimeric Antigen Receptor T cell)
 IR = Immunrekonstitution (Immune Reconstitution)
 CD4⁺ = Cluster of Differentiation 4, Oberflächenmarker auf T-Helferzellen
 IgG = Immunglobulin G

IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE BISPEZIFISCHER ANTIKÖRPER

Auch unter der Therapie mit bispezifischen Antikörpern werden relevante Lymphopenien und Hypogammaglobulinämien beobachtet. Das Ausmaß dieser humoralen Immundefizienz hängt dabei wesentlich vom Zielantigen des jeweiligen Antikörpers ab [20]. CD20-gerichtete bispezifische Antikörper wie Glofitamab oder Mosunetuzumab richten sich primär gegen naive B-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen, nicht aber auf reifen, antikörperproduzierenden Plasmazellen. Demgegenüber zeigen Antikörper gegen BCMA (B-cell Maturation Antigen; z. B. Teclistamab) oder GPRC5D (G protein-coupled receptor family C group 5 member D; z. B. Talquetamab) ein anderes Expressionsprofil [20]. BCMA wird nicht ausschließlich auf reifen Plasmazellen exprimiert, sondern findet sich auch auf B-Zell-Vorläuferstadien, darunter „large pre-B“- und „small pre-B“-Zellen. Diese breite Expression entlang der B-Zell-Linie erklärt die ausgeprägte und teilweise prolongierte B-Zell-Depletion unter einer BCMA-gerichteten Therapie. GPRC5D hingegen wird vorwiegend auf Plasmazellen exprimiert, wobei sowohl maligne als auch normale Plasmazellen betroffen sind. Die unterschiedliche Antigenexpression beeinflusst direkt das Ausmaß der B-Zell-Aplasie und damit die Tiefe der humoralen Immundefizienz. Unter einer BCMA-gerichteten Therapie kann es zu einer besonders profunden Depletion von B-Zell-Vorläuferzellen kommen, was das Infektionsrisiko maßgeblich erhöht [20, 38]. Diese Effekte sind insbesondere beim multiplen Myelom von hoher klinischer Bedeutung, da entsprechende bispezifische Antikörper zunehmend auch im ambulanten Setting eingesetzt werden [38].

PHASENSPEZIFISCHE INFEKTIONSRISENEN NACH CAR-T-ZELL-THERAPIE

T-Zell-basierte Immuntherapien, insbesondere CAR-T-Zell-Therapien und bispezifische Antikörper, sind mit charakteristischen und phasenabhängigen Immundefiziten assoziiert [34]. Eine strukturierte Präventionsstrategie setzt die frühzeitige Identifikation des individuellen Profils voraus. Grundlage hierfür ist das grundlegende Verständnis der zeitlichen Dynamik der zellulären und humoralen Immunrekonstitution sowie die Berücksichtigung therapie- und patientenspezifischer Faktoren. In der Frühphase (bis zum Tag 30) dominiert die Neutropenie infolge der lymphodepletierenden Chemotherapie; hieran orientiert sich die antimikrobielle Prophylaxe (■ **Abb. 5**) [34]. Verstärkt wird diese Vulnerabilität durch immunsuppressive Therapien zur Behandlung immunvermittelter Toxizitäten wie dem CRS und ICANS [37]. Das resultierende Erregerspektrum ist in dieser Initialphase primär bakteriell geprägt [34]. In der anschließenden intermediären Phase (Tag >30), die typischerweise mit der Entlassung in die ambulante Betreuung zusammenfällt, gewinnen die B-Zell-Aplasie, die Hypogammaglobulinämie und spezifische Antikörperdefizite an klinischer Bedeutung. Zusätzlich können verzögerte Zytopenien auftreten, wodurch die Relevanz humoraler Immundefekte für das Infektionsrisiko signifikant ansteigt [34]. In der Spätphase werden schließlich virale Infektionen zunehmend prävalent, wobei die Gefahr nun vor allem von persistierenden Lymphopenien sowie anhaltenden Störungen der adaptiven Immunität ausgeht [34]. Prätherapeutisch beeinflussen vorangegangene Infektionen oder eine frühere CAR-T-Zell-Therapie das nachfolgende Risiko erheblich, weshalb eine sorgfältige Anamnese für die Einschätzung essenziell ist [34]. Unter Therapie stellt insbesondere das Dosierungsintervall einen modifizierbaren Risikofaktor dar; so gehen wöchentliche Applikationen mit einem anderen Profil einher als verlängerte Intervalle, wobei eine Reduktion des Dosierungsintervalls das Infektionsrisiko senken kann [41].

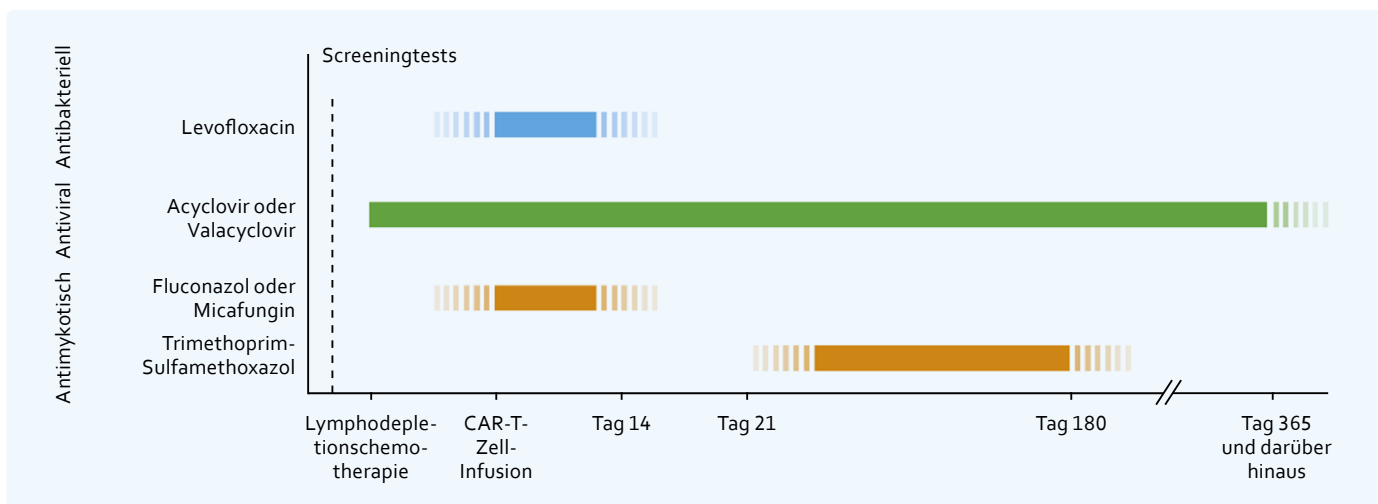


Abbildung 5

Antimikrobielle Prophylaxe nach CAR-T-Zell-Infusion; modifiziert nach [39]

Abkürzungen
 CAR-T = Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
 (Chimeric Antigen Receptor T cell)
 TMP-SMX = Trimethoprim-Sulfamethoxazol,
 Kombinationsantibiotikum zur Pneumocystis
 jirovecii-Prophylaxe

DIAGNOSTIK DES SEKUNDÄREN IMMUNDEFEKTS

Die Diagnostik erfolgt stufenweise und ist mit vergleichsweise geringem Aufwand realisierbar. Zur Basisdiagnostik gehören

- ein Differenzialblutbild mit Bestimmung der neutrophilen Granulozyten,
- die quantitative Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM),
- bei rezidivierenden Infektionen die Verlaufsbestimmung der Immunglobulin-Haupt- und -Subklassen.

Bei normwertigem Gesamt-IgG und klinisch relevanter Infektanfälligkeit ist die Bestimmung der IgG-Subklassen indiziert. Liegt eine milde Hypogammaglobulinämie (4 bis 7 g/l) vor, kann eine diagnostische Impfung mit einem konjugierten Impfstoff durchgeführt werden, um die spezifische Antikörperantwort zu prüfen [13]. Eine verminderte oder fehlende Impfantwort stellt ein wesentliches Kriterium für die Substitutionsindikation dar, dies gilt auch bei höheren IgG-Spiegeln. Ergänzend kann die Bestimmung der CD4-positiven T-Zellen erfolgen, um das zelluläre Immundefizit besser einzuschätzen. Eine sorgfältige Dokumentation der Infektanfälligkeit ist insbesondere im ambulanten Bereich essenziell. Bei Erfüllung der klinischen und laborchemischen Kriterien ist eine Immunglobulin-Substitution ohne gesondertes Antragsverfahren zulässig. Die Dokumentation dient hierbei sowohl der medizinischen Begründung der Therapieeinleitung als auch der rechtlichen Absicherung im Sinne der Leitlinienadhärenz.

ANTIINFEKTIVE PROPHYLAXESTRATEGIEN

Antibakterielle und antifungale Prophylaxe

In Phasen ausgeprägter Neutropenie kann eine antibakterielle und gegebenenfalls antifungale Prophylaxe in Betracht gezogen werden [39]. Die klinische Anwendungspraxis unterscheidet sich hierbei international; während diese Strategie in den USA häufiger verfolgt wird, wird in Europa in der Regel zurückhaltender vorgefahren.

Antivirale und *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe

Die antivirale Prophylaxe sowie der Schutz vor *Pneumocystis jirovecii* bilden integrale Bestandteile moderner Präventionskonzepte [5]. Die Dauer dieser Maßnahmen sollte sich idealerweise an individuellen immunologischen Parametern orientieren, wobei insbesondere die Analyse der Lymphozytensubpopulationen von Bedeutung ist. Ein Schwellenwert von CD4-positiven T-Helferzellen $>200/\mu\text{l}$ wird in der Praxis häufig als entscheidendes Kriterium für das Absetzen herangezogen. Eine rein zeitbasierte Beendigung der Prophylaxe, beispielsweise pauschal nach sechs Monaten, ohne eine vorherige immunologische Reevaluation erscheint angesichts der oft verzögerten Rekonstitution nach modernen Immuntherapien nicht adäquat.

Impfstrategien und ambulantes Management

Ein strukturiertes Infektionspräventionskonzept im ambulanten Setting umfasst folgende Säulen [39]:

- Regelmäßige Bestimmung des zellulären und humoralen Immunstatus,
- Erhebung von Baseline-Antikörpertitern vor Therapiebeginn,
- Verlaufskontrollen posttherapeutischer Titer,
- gezielte Planung von Revakzinierungen.

Eine grundlegende Revakzinierung sollte in der Regel nicht vor dem sechsten Monat nach Therapieinitiation erfolgen, da zuvor meist keine ausreichende Immunrekonstitution vorliegt. Voraussetzung für den Erfolg einer Impfung ist zudem ein klinisches Ansprechen auf die onkologische Grunderkrankung.

IMMUNGLOBULIN-ERSATZTHERAPIE BEI SEKUNDÄREN IMMUNDEFEKTEN: EVIDENZ, VERSORGUNGSREALITÄT UND PRAKTISCHE UMSETZUNG

Bedeutung der Immunglobulin-Substitution für das infektionsfreie Überleben

Retrospektive Analysen belegen, dass die Substitution mit Immunglobulinen das Risiko infektiöser Komplikationen signifikant reduziert und das infektionsfreie Überleben verbessert (■ **Abb. 6**) [42]. Dieser Effekt ist sowohl bei primären als auch bei sekundären Immundefekten dokumentiert und gewinnt durch moderne onkologische Therapieverfahren, wie CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper, an Bedeutung [15]. Skandinavische Registerdaten, insbesondere aus Dänemark mit über 10.000 Patienten mit CLL, zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine persistierend erhöhte Infektionsrate [8]. Trotz therapeutischer Fortschritte bleibt die Infektionsanfälligkeit ein zentrales klinisches Problem, das in der Literatur über lange Zeit im Vergleich zur Entwicklung neuer Antitumorthérapien unzureichend adressiert wurde.

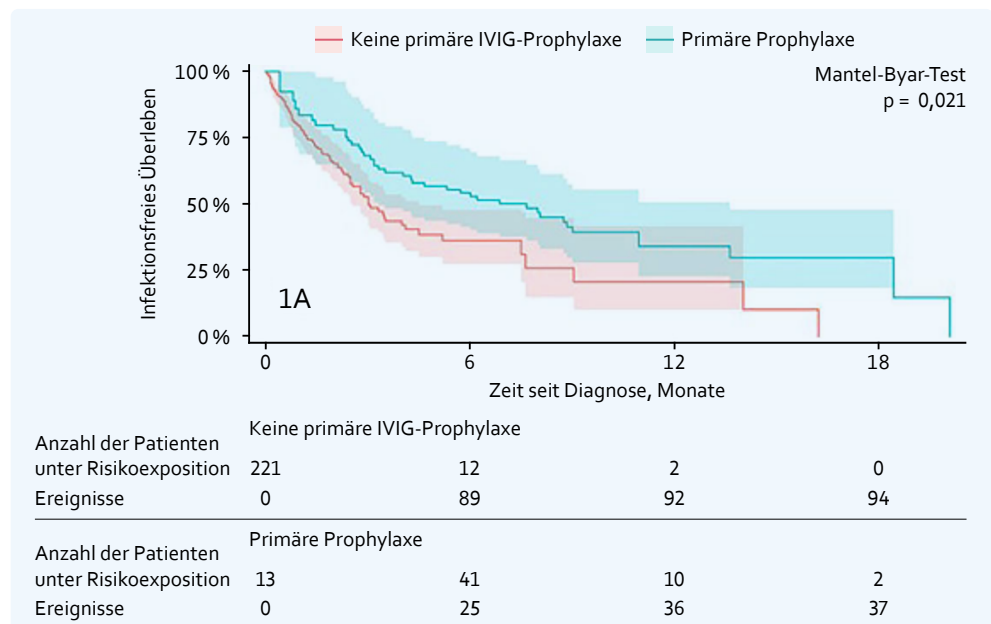


Abbildung 6
Immunglobulin-Einfluss auf das infektionsfreie Überleben; modifiziert nach [42]

Abkürzung
IVIG = Intravenöse Immunglobuline (Intravenous Immunglobulin)

Rationale am Beispiel des multiplen Myeloms

Bei Patienten mit multiplen Myelom unter T-Zell-basierten Therapien liegt die kumulative Infektionsinzidenz im Real-World-Setting innerhalb von ein bis zwei Jahren hingegen bei etwa 70 bis 80 % [27]. Eine primäre Immunglobulin-Prophylaxe kann dieses Risiko signifikant reduzieren [43]. Ein IgG-Schwellenwert >400 mg/dl erlaubt in dieser Entität jedoch keine zuverlässige Risikostratifizierung, insbesondere bei aktiver Erkrankung. Dennoch ist aus verschiedenen Kontexten der sekundären Immundefizienz belegt, dass eine konsequente Substitution schwere Infektionen mindert.

Strategische Ansätze

Für die Immunglobulin-Substitution kommen unterschiedliche Strategien zum Einsatz [32]:

- Rescue-Strategie: Gabe nur bei rezidivierenden oder schweren Infektionen
- Präemptive Strategie: Substitution bei Abfall des IgG-Spiegels unter einen definierten Schwellenwert
- Primärprophylaktische Strategie: frühzeitige, regelmäßige Substitution unabhängig von bereits manifesten Infektionen

In der klinischen Praxis ist eine Verschiebung von rein reaktiven hin zu präemptiven oder prophylaktischen Konzepten zu beobachten. Dies gilt insbesondere für BCMA-gerichtete Therapien und bispezifische Antikörper [42].

Indikation und Dosierung der Immunglobulin-Therapie

Die aktuelle Indikationsstellung für eine Substitution bei sekundärer Hypogammaglobulinämie setzt folgende Kriterien voraus [17]:

- Schwere und/oder rezidivierende Infektionen,
- mangelnde klinische Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie,
- ein IgG-Spiegel <4 g/l oder
- der Nachweis einer verminderten bzw. fehlenden spezifischen Impfantwort.

Die Standarddosierung für die intravenöse Applikation liegt bei 0,4 g/kg Körpergewicht alle drei bis vier Wochen. Eine Unterdosierung ist zu vermeiden, da sie mit unzureichender Wirksamkeit assoziiert ist und das Infektionsrisiko erhöht. In Einzelfällen kann bei höheren IgG-Spiegeln und bei isoliert fehlender Impfantwort eine niedrigere Dosierung ausreichen. Leitlinien, unter anderem der Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), empfehlen bei CLL und multiplem Myelom mit klinisch relevanter Infektanfälligkeit eine IVIG-Substitution von 0,4 bis 0,6 g/kg alle vier Wochen, wobei ein Talspiegel von >7 g/l angestrebt werden sollte. Die Bestimmung des IgG-Talspiegels erfolgt jeweils unmittelbar vor der nächsten Applikation. Auch bei subkutaner Gabe ist eine regelmäßige Spiegelkontrolle erforderlich, wobei sich die Dosisanpassung pragmatisch an der Infektionskontrolle und dem klinischen Verlauf orientiert [44].

Dokumentationsanforderungen und Nutzen-Risiko-Abwägung

Eine strukturierte Dokumentation der Infektionshistorie ist essenziell. Die Nutzung eines Infekttagebuches hilft dabei, die Anamnese zu objektivieren. Neben dem potenziellen klinischen Nutzen müssen Kosten, logistische Aspekte und mögliche Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Verträglichkeit, Lebensqualität und Versorgungsstruktur

Subkutane Immunglobuline (SCIG) ermöglichen Patienten eine eigenständige Durchführung im häuslichen Umfeld und sind im Vergleich zur intravenösen Gabe mit einer geringeren Rate systemischer Nebenwirkungen assoziiert [45]. Typische unerwünschte Wirkungen von IVIG wie Fieber, allergische Reaktionen oder Kopfschmerzen führen in der Praxis nicht selten zu Therapieabbrüchen oder einer eingeschränkten Adhärenz. Bei Unverträglichkeiten unter IVIG resultiert ein Wechsel auf SCIG in der Regel in einer deutlich verbesserten Verträglichkeit. Klinische Studien sprechen zudem für eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität unter subkutaner Therapie. Grundsätzlich sollte allen Patienten mit einer Indikation zur chronischen Substitution die subkutane Applikationsform als Option angeboten werden. Auch ältere Menschen sind nach einer entsprechenden Schulung meist problemlos in der Lage, die Therapie sicher und selbstständig durchzuführen. Hierfür stehen strukturierte Schulungsprogramme zur Verfügung, die sowohl durch spezialisierte Pflegekräfte als auch durch die Hersteller angeboten werden. Eine technische Limitation der SCIG-Therapie stellt lediglich das maximale Infusionsvolumen pro Einstichstelle dar, was unter Umständen die Nutzung mehrerer Applikationsorte gleichzeitig erforderlich macht [46].

Versorgungsrealität und Leitlinienadhärenz

Zwischen klinischen Leitlinienempfehlungen und der Versorgungspraxis besteht eine erhebliche Diskrepanz. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 80 % der Patienten mit sekundärem Immundefekt keine leitlinienkonforme Immunglobulin-Ersatztherapie erhalten; beim multiplen Myelom und der CLL liegt der Anteil adäquat versorgter Patienten oft nur bei knapp >20 %. Dabei ist das Risiko bei inadäquater Versorgung massiv: Bei nicht leitliniengerechter Image-guided Radiation Therapy (IGRT) steigt das Risiko für jegliche Infektionen um ca. das 4,5-Fache, für schwere Infektionen sogar um das 10,5-Fache [47].

Versorgungsperspektive

Die Zunahme immunmodulierender Therapien, insbesondere B-Zell-depletierender Antikörper und zellulärer Immuntherapien wie CAR-T-Zellen, erhöht den Bedarf an einer differenzierten Infektionsprophylaxe. Eine strukturierte Diagnostik, leitliniengerechte Indikationsstellung und die konsequente Nutzung therapeutischer Instrumente sind entscheidend. Hierbei ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hämatologie und Onkologie, klinischer Immunologie und Infektiologie essenziell, um immunologische Grundlagen und klinische Praxis optimal zu verbinden.

Gesundheitsökonomische Aspekte

Eine konsequente Immunglobulin-Ersatztherapie (kumulative Jahresdosis >180 g) ist im Vergleich zu niedrigeren Dosen mit einer signifikanten Reduktion stationärer Behandlungskosten assoziiert, primär durch die Vermeidung schwerer Infektionen. Obwohl die direkten Arzneimittelausgaben durch die Substitution steigen, führen die vermiedenen Krankenhausaufenthalte und Komplikationen zu einer Senkung der Gesamtkosten, was die leitliniengerechte Substitution auch ökonomisch vorteilhaft macht [42].

Intravenöse versus subkutane Applikation

Bei der Entscheidung für eine Applikationsform müssen die individuellen Bedürfnisse der Patienten sowie die pharmakokinetischen Profile der Präparate gegeneinander abgewogen werden. Die intravenöse Applikation von Immunglobulinen (IVIG) bietet den Vorteil, dass die Therapie in einer kontrollierten medizinischen Umgebung stattfindet, was einen regelmäßigen ärztlichen Kontakt gewährleistet. Zudem ist das Behandlungsintervall mit einer meist monatlichen Gabe vergleichsweise selten. Dem stehen jedoch klinische Nachteile gegenüber: Gegen Ende des Dosierungsintervalls kommt es häufig zu einem Abfall der Talspiegel, dem sogenannten „Wear-off-Effekt“, der die Infektanfälligkeit kurzzeitig erhöhen kann [39]. Zudem geht die intravenöse Gabe mit einem potenziell höheren Bedarf an der Gesamtdosis, einer erhöhten Rate systemischer Nebenwirkungen sowie einer starken Bindung an die medizinische Infrastruktur einher. Im Gegensatz dazu ermöglichen subkutane Immunglobuline (SCIG) eine deutlich größere Unabhängigkeit, da die Therapie nach entsprechender Schulung als Heimselbstbehandlung durchgeführt werden kann. Ein wesentlicher klinischer Vorteil der SCIG-Therapie sind die gleichmäßigeren Serumspiegel ohne ausgeprägte Spitzen und Täler. Zudem geht die subkutane Gabe mit signifikant geringeren systemischen Nebenwirkungen einher [45].

Pharmakokinetik und klinische Effektivität

Die pharmakokinetischen Profile von IVIG und SCIG unterscheiden sich deutlich in ihrem Konzentrationsverlauf (■ **Abb. 7**) [45]. IVIG führen zu hohen initialen Peak-Spiegeln mit einem anschließenden raschen Abfall, daher entstehen gegen Ende des Dosierungsintervalls häufig subtherapeutische Talspiegel, die eine höhere Gesamtdosis erforderlich machen können [39]. Im Gegensatz dazu gewährleistet die wöchentliche Applikation von SCIG stabilere IgG-Spiegel mit wesentlich geringerer

Fluktuation [45]. Durch diese kontinuierliche Zufuhr werden im Mittel höhere Tal-spiegel erreicht, was zu einer geringeren Infektionsrate führen kann [45].

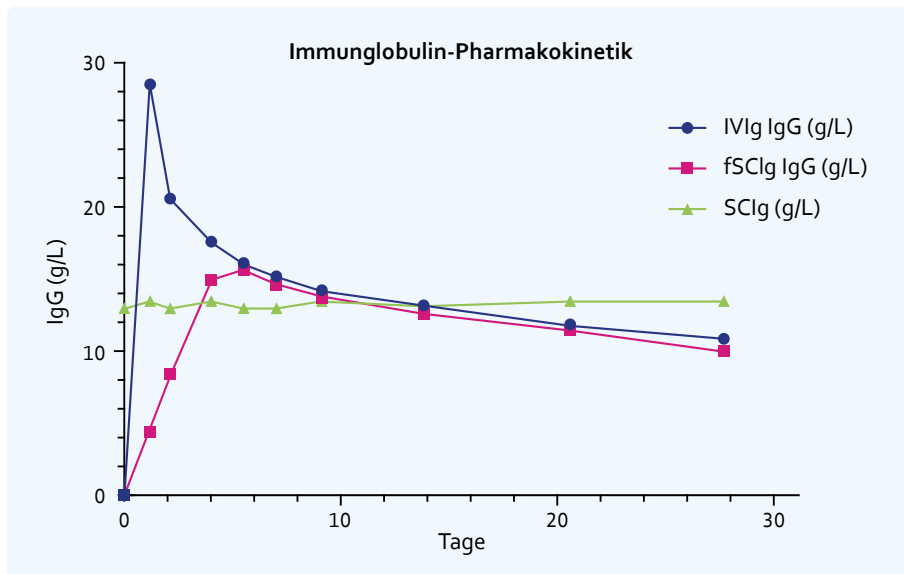


Abbildung 7

IgG-Serumverlauf im Vergleich: IVIg, fSClg und SClg; modifiziert nach [45]

Abkürzungen

- IVIg = Intravenöse Immunglobuline
- SClg = Subkutane Immunglobuline (Subcutaneous Immunoglobulin)
- fSClg = Faziilitierte subkutane Immunglobuline (Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin), verabreicht mit rekombinanter Hyaluronidase zur verbesserten Gewebeverteilung
- IgG = Immunglobulin G, häufigste Immunglobulin-Klasse im Serum

Durchführung der subkutanen Therapie

Die empfohlene Dosierung für die subkutane Gabe liegt wöchentlich bei 0,1 bis 0,15 g/kg Körpergewicht. Je nach Präparat und individuellem Volumen beträgt die Applikationsdauer pro Sitzung etwa 30 bis 90 Minuten. Das therapeutische Ziel ist ein IgG-Talspiegel >7 g/l [46], wobei die Dosis flexibel an die Serumspiegel und die klinische Infektionskontrolle angepasst wird. Während die ersten Anwendungen unter ärztlicher oder pflegerischer Anleitung erfolgen, ist nach erfolgreicher Schulung des Patienten die Durchführung als Heimtherapie üblich. Dennoch bleibt die regelmäßige Bestimmung der IgG-Talspiegel auch unter der SCIG-Erhaltungstherapie obligatorisch, um eine langfristig effektive Infektionsprophylaxe sicherzustellen (■ Tab. 1).

Angesichts wiederholt auftretender Lieferengpässe in der Versorgung ist es für die behandelnden Ärzte essenziell, über fundierte Kenntnisse des gesamten Präparateportfolios zu verfügen. Nur durch eine flexible Wahl des Präparates kann eine kontinuierliche und leitliniengerechte Versorgung der Betroffenen dauerhaft sichergestellt werden.

| | Xembify | Cutaquig | Cuvitru | HyQvia | Hizentra |
|---|--|---|--|--|--|
| Hersteller | Grifols | Octapharma | Takeda | Takeda | CSL Behring |
| Markteinführung (DE) | 2026 | 2020 | 2017 | 2013 | 2011 |
| Differenzierende Herstellungsschritte* | Caprylat-Fällung, Caprylat-Inkubation; Anionenaustausch-Chromatografie | Solvent-Detergent-Verfahren; Chromatografie | Solvent-Detergent-Verfahren; Anionenaustausch-Chromatografie | Solvent-Detergent-Verfahren; Anionenaustausch-Chromatografie | Oktansäure-Fraktionierung; Anionenaustausch-Chromatografie |
| Darreichungsform | SClg | SClg | SClg | fSClg (+ Hyaluronidase) | SClg |
| Konzentration | 20 % | 16,50 % | 20 % | 10 % | 20 % |
| IgG-Reinheit | ≥98 % | ≥95 % | ≥98 % | ≥98 % | ≥98 % |

* Die Herstellungsverfahren aller Produkte beinhalten zusätzlich die folgenden Schritte: kalte Ethanol-fällung, Inkubation bei niedrigem pH sowie verschiedene Filtrationsschritte.

Verfügbare SCIG-Präparate

Die verschiedenen SCIG-Präparate unterscheiden sich im Wesentlichen durch den Herstellungsprozess, die IgG-Konzentration sowie die zugelassenen Indikationen. In Deutschland sind insgesamt fünf Produkte zur subkutanen Immunglobulin-Therapie zugelassen: HyQvia (10 %, Takeda), Cutaquig (16,5 %, Octapharma) sowie die drei 20%igen Produkte Hizentra (CSL Behring), Cuvitru (Takeda) und Xembify (Grifols) [46, 48–51].

Evidenzlage: 20%-SCIG-Zulassungsstudie

In einer rezenten multizentrischen, offenen Zulassungsstudie wurden 61 Patienten mit primären Immundefekten über 52 Wochen untersucht, nachdem sie von einer intravenösen auf eine wöchentliche Substitution mit einem 20%igen SCIG-Präparat umgestellt wurden [52]. Die Ergebnisse belegen eine hohe klinische Effektivität: Die jährliche Rate schwerer bakterieller Infektionen (SBI) lag bei lediglich 0,017 pro Patientenjahr. Parallel dazu zeigten sich minimale Hospitalisationsraten, ein geringer Bedarf an Antibiotikatagen sowie sehr wenige Fehlzeiten in Beruf oder Alltag. Die Verträglichkeit der Therapie erwies sich als sehr gut. Infusionsreaktionen traten nur in 2,9 % der Fälle auf; die häufigsten Nebenwirkungen waren milder Natur, darunter Nasopharyngitis, lokale Erytheme, Pruritus, Husten, Sinusitis und Kopfschmerzen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse standen in keinem kausalen Zusammenhang mit der subkutanen Applikation. Insgesamt bestätigen diese Daten die SCIG-Therapie als sichere und effektive Behandlungsoption [52].

FAZIT

- Sekundäre Immundefekte sind bei hämatologischen Neoplasien und unter modernen Immuntherapien häufig und klinisch hochrelevant.
- Infektionen stellen die führende Ursache der therapieassoziierten Non-Relapse-Mortalität dar.
- Eine strukturierte Basisdiagnostik, idealerweise vor Therapiebeginn, ermöglicht die frühzeitige Identifikation relevanter Immundefizite und die Abgrenzung gegenüber primären Immundefekten.
- Die Indikation zur Immunglobulin-Substitution ist bei schweren oder rezidivierenden Infektionen und einem IgG-Spiegel <4 g/l oder fehlender Impfantwort gegeben.
- Trotz klarer Leitlinienempfehlungen besteht eine erhebliche Versorgungslücke: Etwa 80 % der betroffenen Patienten erhalten keine adäquate Substitution.
- Die subkutane Applikation (SCIG) bietet gegenüber der intravenösen Gabe (IVIG) stabilere Serumspiegel, eine geringere Nebenwirkungsrate und ermöglicht die Durchführung als Heimtherapie.
- Eine konsequente, leitliniengerechte Substitution reduziert schwere Infektionen signifikant und ist gesundheitsökonomisch vorteilhaft.
- Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hämatologie, klinischer Immunologie und Infektiologie ist für ein optimales Versorgungsergebnis essenziell.

LITERATUR

1. Berg J. Esophageal herpes: a complication of cancer therapy. *Cancer* 1955;8:731–740
2. Haynes W, Begg C. Miliary tuberculosis occurring in patients with malignant lymphoma; a potential hazard of therapy. *Cancer* 1957;10:1221–1225
3. Hutter R. Phycomycetous infection (mucormycosis) in cancer patients: a complication of therapy. *Cancer* 1959;12:330–350
4. Tam CS, Muñoz JL, Seymour JF et al. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J* 2023;13:141
5. Crombie JL, Graff T, Falchi L et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024;143:1565–1575
6. Rejeski K, Hill JA, Dahiya S et al. Noncanonical and mortality-defining toxicities of CAR T cell therapy. *Nat Med* 2025;31:2132–2146
7. Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 2024;30:2667–2678
8. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J* 2016;6:e499–e499
9. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018;11:57–70
10. S3-Leitlinie Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen; Version: 1.0; Stand: 01.04.2019; gültig bis: 01.10.2023 (in Überarbeitung)
11. Berger M, Geng B, Cameron DW et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med* 2017;132:181–188
12. Chen Y, Rong H, Li T et al. T-cell subsets in *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Transl Immunology* 2025;14
13. Pourshahnazari P, Betschel SD, Kim VyHD et al. Secondary Immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2025;20:80
14. Wonneparthow A, Hilal T, Chong A et al. Exploring the depths of hypogammaglobulinemia in lymphoid malignancies: Pathophysiology, clinical implications, management options, and future directions. *Blood Rev* 2025;74:101316
15. Giralt S, Jolles S, Kerre T et al. Recommendations for Management of Secondary Antibody Deficiency in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23:719–732
16. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:116–126. e11
17. Onkopedia. Immundefekte, sekundär; Stand: August 2019
18. Klein C, Brinkmann U, Reichert JM et al. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2024;23:301–319
19. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2022;13
20. Jelinek T, Zihala D, Zabaleta A et al. Selective B-cell subset depletion underlies increased infection risk in patients with MM treated with anti-BCMA vs anti-GPRC5D bsAbs. *Blood* 2026;147:1070–1082
21. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1332–1341.e5
22. Chinen J, Lawrence M, Dorsey M et al. Practical approach to genetic testing for primary immunodeficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:433–439
23. Dhunpath C, Ducassou S, Fernandes H et al. Abatacept is useful in autoimmune cytopenia with immunopathologic manifestations caused by CTLA-4 defects. *Blood* 2022;139:300–304

24. Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2019;58:889–896
25. He Y, Qiu L, Chen D et al. CAR T-cells vs. bispecific antibodies as third- or later-line treatment for relapsed/refractory follicular lymphoma: a literature review and meta-analysis. *Front Immunol* 2025;16
26. Wudhikarn K, Pennisi M, Garcia-Recio M et al. DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality. *Blood Adv* 2020;4:3024–3333
27. Tix T, Alhomoud M, Shouval R et al. Non-relapse mortality with bispecific antibodies: A systematic review and meta-analysis in lymphoma and multiple myeloma. *Mol Ther* 2025;33:3163–3176
28. Hughes-Parry HE, Cross RS, Jenkins MR. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Int J Mol Sci* 2019;21:204
29. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL et al. A Phase I Study on Adoptive Immunotherapy Using Gene-Modified T Cells for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6106–6115
30. Kamakura D, Asano R, Yasunaga M. T Cell Bispecific Antibodies: An Antibody-Based Delivery System for Inducing Antitumor Immunity. *Pharmaceuticals* 2021;14:1172
31. de Assis LH, Fassi D El, Hutchings M. Bispecific antibody therapies. *Hematology* 2023;2023:216–222
32. Rejeski et al, Habilitationsschrift (2023)
33. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol* 2019;37:48–52
34. Kampouri E, Little JS, Rejeski K et al. Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis* 2023;25
35. Rejeski K, Wang Y, Hansen DK et al. Applying the EHA/EBMT grading for ICAHT after CAR-T: comparative incidence and association with infections and mortality. *Blood Adv* 2024;8:1857–1868
36. Rejeski K, Perez A, Sesques P et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138:2499–2513
37. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 2023;142:865–877
38. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2024;25:e205–216
39. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood* 2020;136:925–935
40. Stock S, Bücklein VL, Blumenberg V et al. Prognostic significance of immune reconstitution following CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Hemasphere* 2025;9
41. Giles HV, Kishore B. Bispecific Antibodies: Strategies Available to Optimize Their Safe Delivery in Patients with Multiple Myeloma. *Antibodies* 2026;15:5
42. Mohan M, Szabo A, Cheruvalath H et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2025;15:74
43. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov* 2023;4:440–451
44. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. Berlin: BÄK; 2020
45. Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. *Immunotargets Ther* 2013;125

46. Fachinformation Xembify®; Stand: März 2024
47. Link H, Kerkmann M, Holtmann L. Immunoglobulin substitution in patients with secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a representative analysis of guideline adherence and infections. *Support Care Cancer* 2022;30:5187–5200
48. Fachinformation Cuvitru®; Stand: Mai 2024
49. Fachinformation Hizentra®; Stand: Oktober 2025
50. Fachinformation Cutaquig®; Stand: Juli 2024
51. Fachinformation HyQvia®; Stand: April 2025
52. Santamaria M, Neth O, Douglass JA et al. A Multi Center, Open Label, Single Arm Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of IGSC 20% in Subjects with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2022;42:500–511

Transparenzinformation

Die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich den Referenten und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung von Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: Grifols Deutschland GmbH mit 16.900 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Dr. med. Kirsten Wittke erhielt Honorare von CSL Behring, Takeda, Biotest

Dr. med. Manfred Welslau erhielt Honorare von Astra Zeneca, Menarini Stemline, Sanofi, Daiichi Sankyo, Johnson&Johnson, Janssen, Novartis, Streamed up

PD Dr. med. Kai Rejeski erhielt Honorare von Kite/Gilead, Novartis, BMS/CELGENE, Pierre-Fabre, MSD, Grifols

Referenten

Dr. med. Kirsten Wittke
Campus Virchow-Klinikum (CVK)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. med. Manfred Welslau
Klinikum Aschaffenburg
Am Hasenkopf 1
63739 Aschaffenburg

PD Dr. med. Kai Rejeski, MHBA
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum LMU München
Marchioninstr. 15
81377 München

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©svetikd – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welches Akronym beschreibt die strukturierte klinische Bewertung einer pathologischen Infektanfälligkeit?

- GARFIELD
- ELVIS
- CVID
- ICAHT
- ICANS

? Welche immunologische Komponente ist charakteristisch für humorale Defekte und manifestiert sich typischerweise durch bakterielle Atemwegsinfektionen?

- T-Zell-Defizienz
- Neutropenie
- Komplementmangel
- Hypogammaglobulinämie
- NK-Zell-Dysfunktion

? Bei einem IgG-Myelom kann das polyklonale IgG unterschätzt werden. Welcher diagnostische Schritt ist zur korrekten Einschätzung der humoralen Immunkompetenz zwingend erforderlich?

- Bestimmung der IgG-Subklassen allein
- Beurteilung der NK-Zell-Aktivität
- Rechnerische Subtraktion des M-Gradienten vom Gesamt-IgG
- Messung des IgM-Spiegels
- Lymphozytensubpopulationsanalyse

? Welche Aussage zur Non-Relapse-Mortalität (NRM) nach CAR-T-Zell-Therapie ist korrekt?

- Die NRM beträgt <1 %.
- >50 % der NRM-Ereignisse sind infektionsassoziiert.
- Rezidive sind die führende NRM-Ursache.
- Die NRM nach bispezifischen Antikörpern ist deutlich höher als nach CAR-T.
- ICANS ist die häufigste NRM-Ursache.

? Was versteht man unter ICAHT?

- Eine neurotoxische Komplikation der CAR-T-Therapie
- Eine allergische Reaktion auf Immunglobulin-Präparate
- Eine Methode zur Messung der Impfantwort
- Therapiebedingte Zytopenien nach CAR-T-Zell-Therapie, unterteilt in eine frühe (Tag 0 bis 30) und späte Phase (Tag >30)
- Das Zytokinfreisetzungssyndrom in der Frühphase

? Welcher Unterschied besteht zwischen CAR-T-Produkten mit 4-1BB- vs. CD28- ζ -kostimulatorischer Domäne hinsichtlich der B-Zell-Aplasie?

- CD28-basierte Produkte führen zu längerer B-Zell-Aplasie.
- Beide Domänen haben keinen Einfluss auf die B-Zell-Rekonstitution.
- 4-1BB-Produkte sind mit prolongierter B-Zell-Aplasie durch längere CAR-Persistenz assoziiert.
- Nur CD28-Produkte verursachen eine B-Zell-Aplasie.
- 4-1BB-Produkte führen zu einer schnelleren B-Zell-Erhholung.

? Was ist der wesentliche pharmakokinetische Vorteil der subkutanen Immunglobulin-Therapie (SCIG) gegenüber der intravenösen Gabe (IVIG)?

- Stabilere Serumspiegel ohne ausgeprägte Spitzen und Täler
- Schnellerer Wirkungseintritt durch rasche Resorption
- Höhere Peak-Spiegel direkt nach Applikation
- Niedrigere Gesamtdosis nötig
- Längere Halbwertszeit des IgG

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welche Spitzenwerte in Bezug auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle können bei einer subkutanen Immunglobulin-Therapie erreicht werden?

- <3 %
- <5 %
- <10 %
- <15 %
- <20 %

? Welche Indikationskriterien müssen für eine Immunglobulin-Substitution bei sekundärer Hypogammaglobulinämie erfüllt sein?

- IgG <2 g/l ohne klinische Symptome
- Nur bei primären Immundefekten, nicht sekundären
- Schwere/rezidivierende Infektionen und IgG <4 g/l oder fehlende Impfantwort
- Ausschließlich bei nachgewiesener genetischer Mutation
- Immer ab einem IgG <7 g/l, unabhängig von Infektionen

? Wie groß ist die Versorgungslücke bei der Immunglobulin-Substitution in der Praxis?

- Etwa 20 % der Betroffenen erhalten keine Substitution.
- Etwa 50 % der Patienten sind unterversorgt.
- Die Versorgung ist weitgehend leitliniengerecht.
- Etwa 80 % der CLL- und Myelom-Patienten erhalten keine leitlinienkonforme IgG-Substitution.
- Nur in Ballungsgebieten besteht eine Unterversorgung.