

Immunologie-News Hämatologie/Onkologie

Lunch-Symposium „**Sekundäre Immundefekte im Zeitalter zielgerichteter Therapien**“ beim virtuellen DGHO-Kongress am 9. Oktober 2020



Infektmanagement in der Pandemie

Die Corona-Pandemie stellt die Onkologie und Hämatologie vor Herausforderungen, denn durch ihre onkologische Grunderkrankung, verbunden mit teils stark immunsuppressiven Therapien, besteht für diese Patienten u.a. aufgrund von sekundären Immundefekten (SID) ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die DGHO hat schnell reagiert und mit der Onkopedia-Leitlinie „Coronavirus-Infektion (Covid-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen“¹ eine Hilfestellung geschaffen. Prof. Il-Kang Na, Berlin, die als Autorin an der Leitlinie mitgewirkt hat, stellte die Kernaussagen auf dem Symposium vor. Die onkologischen Therapien, so eine wichtige Empfehlung, sollten nicht aus Angst vor einer Corona-Infektion unterbrochen oder aufgeschoben werden.

Leitliniengerechte Immunglobulin-Substitution

Als Reaktion auf die wachsende Bedeutung von SIDs, die häufig als Nebenwirkungen von zielgerichteten Therapien gegen B-Zellen auftreten, hat die DGHO-Arbeitsgruppe für Sekundäre Immundefekte, darunter Prof. Na sowie Prof. Daniel Wolff, Regensburg, die Onkopedia-Leitlinie „Therapieinduzierte Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie“² verfasst. Die Leitlinie gibt Empfehlungen, was es bei der jeweiligen onkologischen Therapie hinsichtlich Infektionsprävalenzen und Prophylaxe-Maßnahmen zu beachten gilt und erklärt die Bedeutung der diagnostischen Impfantworten. Darüber hinaus erläutern die Autoren, wann und wie onkologische Patienten eine Immunglobulin(Ig)-Substitution erhalten sollten.

Die existierenden Leitlinien zur Immunglobulin-Substitution bei SID-Patienten – darunter die Onkopedia-Leitlinie und die Empfehlungen der Bundesärztekammer – genießen hohe Akzeptanz unter den Ärzten, so lautet das Ergebnis einer Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der

Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) zur „Qualitätssicherung bei der Diagnose und Therapie von sekundären Immundefekten bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Multiplem Myelom (MM) in Deutschland (QS-SID)“.³ In dieser retrospektiven Analyse wurden nicht nur Versorgungsdaten erhoben, sondern auch die Leitlinien-Adhärenz der Behandler überprüft. „Obwohl die Kollegen den Leitlinien hohe Relevanz bescheinigten, erhielten nur etwa 62 % der mit Immunglobulin behandelten Patienten eine korrekte Dosierung“, berichtete Prof. Hartmut Link, Kaiserslautern. Ein eindrucksvolles Beispiel eines SID als Folge einer Rituximab- und CAR-T-Zell-Therapie präsentierte Prof. Daniel Wolff, Regensburg. Der Immunglobulinstatus des Patienten wurde nicht konsequent kontrolliert, was bei vollständigen Fehlen von Immunglobulinen in einem septischen Schock endete. Dieser Patient ist inzwischen zur Dauertherapie von IV-Gabe auf eine subkutane Ig-Substitution eingestellt.

Das A & O der Immunglobulin-Substitution

- **Am Anfang** mit der empfohlenen Dosierung starten.
- **Onkopedia-Leitlinie**² zu sekundären Immundefekten beachten: im weiteren Verlauf individuelle Dosisanpassung je nach Klinik und IgG-Talspiegel. Die Klinik schließt Infekt-Inzidenzen bzw. persistente Infektionen ein.

Indikation zur Immunglobulin-Substitution bei SID²

Schwere und/oder wiederholte Infekte
und Immunglobulinmangel < 4 g/l
oder
verminderte/fehlende Impfantwort*



Immunglobulinsubstitution
IgG 0,2-0,4 g/kg KG/3-4 Wochen

* weniger als ein zweifacher Anstieg Pneumokokken-spezifischer IgG-Antikörper

Pandemie: Risiko für Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen neu bewertet

In der speziell für die Situation der Corona-Pandemie herausgegebenen Onkopedia-Leitlinie „Coronavirus-Infektion (Covid-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen“¹ beleuchten die Experten unter anderem die wichtige Frage, ob onkologische Therapien während der Corona-Pandemie verschoben, verzögert oder abgeändert werden sollten. Da in der Klinik in derartige Entscheidungen meist zahlreiche und komplexe Faktoren einfließen, werden in der Leitlinie statt eindeutiger Empfehlungen eher Tendenzen beschrieben (siehe Abbildung 1).

Die Leitlinie verweist auch darauf, dass Krebspatienten die Hygiene- und Isolationsempfehlungen genau befolgen sollten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf z.B. bei aktiver, progredienter Krebserkrankung.

Erste Auswertungen aus dem LEOSS-Register (Lean European Open Survey on SARS CoV-2 infected

patients; <https://leoss.net>) zeigen jedoch, dass die Mortalität der meisten Tumor-Krebspatienten mit der von Patienten ohne Tumor vergleichbar ist, sofern Alter, Geschlecht und Komorbidität gematcht werden; hier handelt es sich aber noch um vorläufige Daten. Insbesondere die aktive Krebserkrankung steigert die Mortalität sowohl bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien als auch bei Patienten mit soliden Tumoren um den Faktor 2. In der Leitlinie wird betont, dass in den meisten Fällen die effektive Behandlung der Krebserkrankung für das Überleben der Patienten wichtiger ist als übertriebene Vorsichtsmaßnahmen im Sinne unnötiger Unterbrechungen oder Verschiebungen. „Krebspatienten sollen besonders achtsam sein und die Hygieneempfehlungen befolgen. Die Angst vor einer Gefahr (Coronavirus) darf nicht die Bekämpfung einer existierenden Erkrankung (Krebs) beeinträchtigen“, empfiehlt Na.

„Die Angst vor einer Gefahr durch die Corona-Infektion sollte nicht dazu führen, dass man die existierende Tumorerkrankung nicht adäquat behandelt.“

Prof. Il-Kang Na

Abb. 1

COVID-19-Pandemie:

Entscheidungskriterien für den Beginn oder die Änderung einer Krebstherapie¹

Die Bewertung und Gewichtung der Einzelfaktoren soll individuell unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten sowie der sich rasch ändernden Daten- und Versorgungslage erfolgen.

onkologische Therapie initiieren bzw. fortsetzen		Entscheidungskriterien	onkologische Therapie verschieben, verzögern
Krebserkrankung	kurativ	Therapieziel	nicht kurativ
	aktiv, lebensbedrohlich	Status der Krebserkrankung	chronisch, gut beherrscht
	hoch	Rezidivrisiko	niedrig
	nicht immunsuppressiv	Therapie	immunsuppressiv
COVID-19	keine erhöhte Ansteckungsgefahr	SARS-CoV-2	hohe Ansteckungsgefahr
	keine allgemeinen Risikofaktoren	Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion allgemein	allgemeine Risikofaktoren
	keine spezifischen Risikofaktoren	Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei Krebskranken	spezifische Risikofaktoren
			COVID-19

Legende:

^a Beispiele für Einschätzung der Immunsuppression: hohes Risiko: erwartete Neutropeniedauer ≥ 1 Woche; mittleres Risiko: erwartete Neutropeniedauer < 1 Woche; niedriges Risiko: keine nennenswerte Neutropenie

^b Hohes Risiko für SARS-CoV-2 Infektion (Verdachtsfall gemäß RKI) oder bereits manifeste Symptome einer respiratorischen Virusinfektion

^c Alter, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus

^d Leukämien, Lymphome, Multiples Myelom, niedrige Leukozyten mit Neutrophilen $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Lymphozyten $< 500/\mu\text{l}$, niedrige Ig-Werte mit IgG $< 4 \text{ g/l}$, langdauernde Immunsuppression, Z. n. allo TX, zelluläre Therapien

Onkopedia-Leitlinie Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen



Immunglobuline in der aktuellen Situation

Die allgemein verfügbaren Immunglobulin-Präparate können zum spezifischen Schutz vor einer Erkrankung an COVID-19 noch nicht eingesetzt werden. „Sie enthalten noch nicht genügend spezifische Antikörper, um sicher neutralisierend gegen die Coronaviren wirken zu können“, erläuterte Na.

Die Ig-Substitutionstherapie kann jedoch bei Patienten mit ausgeprägtem Antikörpermangel diesen abmildern und daher das Auftreten und den Verlauf anderer viraler oder bakterieller Infektionen vermindern. „Im Verlauf der Pandemie“, so die Prognose von Prof. Na, „werden gerade jüngere Personen zunehmend Immunität gegen das Coronavirus entwickeln, sodass in absehbarer Zeit gegen das Coronavirus protektive Immunglobulin-Präparate erhältlich sein werden.“

Therapieinduzierte Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

In den vergangenen Jahren ist in der Onkologie ein starker Zuwachs an zielgerichteten Therapien zu verzeichnen. Dies führt zu neuen Herausforderungen, denn die gezielte Hemmung spezifischer Moleküle trifft häufig Immunzellen. So zum Beispiel beim Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib, der zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt wird: Die Substanz hemmt nicht nur – wie gewünscht – die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) auf B-Zellen, sondern etwa 20 der knapp 400 menschlichen Kinasen, darunter z.B. auch die Interleukin-2-Inducible T-Zellkinase (ITK), die eine wichtige Rolle für die Funktion der T-Zellen spielt. Hinzu kommen inhibitorische Vorgänge, z.B. die ROS-Produktion und die Phagozytose der neutrophilen Granulozyten, was bei über 10% der mit Ibrutinib behandelten Patienten zu signifikanten Infektionen insbesondere mit Pilzen führt.⁴

In der Onkopedia-Leitlinie zu SID² wird diesen Veränderungen Rechnung getragen und z.B. geklärt, warum und wann onkologische Patienten eine Immunglobulin-Substitution erhalten sollten. Eine Indikation zur Ig-Substitution besteht demnach,

- wenn eine pathologische Infektanfälligkeit im Sinne einer wiederholten und/oder schweren Infektion bzw. von Infektionen durch ungewöhnliche bzw. opportunistische Keime vorliegt, sowie
- ein Immunglobulinmangel < 4 g/l nachweisbar ist oder
- sich eine pathologische Impfantwort zeigt, also weniger als ein zweifacher Anstieg Pneumokokken-spezifischer IgG-Antikörper nach der Pneumokokken-Impfung.

„Es sollte mit der empfohlenen Dosierung gestartet werden. Die individuelle Dosisanpassung erfolgt dann nach IgG-Talspiegel und nach der Klinik – unter Einschluss der Infekt-Inzidenzen und persistenten Infektionen“, erklärte Na.

AIO-assozierte Studie zur Leitlinienadhärenz: Therapie sekundärer Immundefekte auf dem Prüfstand

Die Studie zur Qualitätssicherung bei der Diagnose und Therapie von sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Multiplem Myelom (MM) in Deutschland (QS-SID)⁴ bietet neue Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung, die die Bedeutung der Immunglobulin-Substitution bei Patienten mit SID unterstreichen. Prof. Hartmut Link, Kaiserslautern, stellte die wichtigsten Ergebnisse der von den Arbeitsgemeinschaften Internistische Onkologie (AIO) und Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) in der Deutschen Krebsgesellschaft durchgeführten retrospektiven Untersuchung vor.

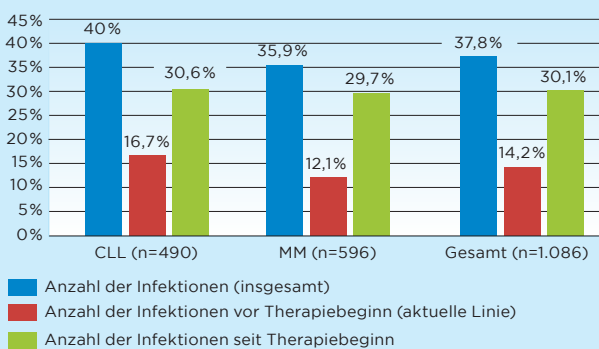
Die wichtigsten Botschaften: Das Risiko für schwere Infektionen bei onkologischen Patienten steigt mit Beginn antineoplastischer Therapien insbesondere mit den neuen zielgerichteten Verfahren. Dieses Infektionsrisiko lässt sich jedoch durch eine Leitlinienkonforme Ig-Substitution signifikant senken. Unter den dafür verfügbaren Leitlinien werden die Onkopedia-Leitlinien der DGHO von 95 % der befragten Ärzte als relevant angesehen, mit weitem Abstand gefolgt von der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur supportiven Therapie mit 54 % und der Bundesärztekammer (BÄK)-Leitlinie (19 %).

Trotz der hohen Akzeptanz der Onkopedia-Leitlinie erhielten jedoch nur 61,7 % der Patienten mit Immunglobulin-Substitution die empfohlene körperlsgewichts-adaptierte Dosis von 200-400 mg/kg Körpergewicht; etwa 37 % lagen deutlich darunter. Für die repräsentative epidemiologische Untersuchung wurden die Daten von 1.086 Patienten ausgewertet (596 mit MM, 490 mit CLL). Etwa 55 % wiesen einen Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) von maximal 2 auf, die übrigen lagen höher.

Zielsetzung der Studie war die Analyse von Diagnose- und Behandlungsqualität sekundärer Immundefekte im klinischen Alltag bei Patienten mit CLL oder Multiplem Myelom. Erfasst wurden dazu Parameter wie das Monitoring des Immunglobulinspiegels, die Therapie der Hypogammaglobulinämie, die Häufigkeit und Schwere von auftretenden Infektionen, die Art der Krebstherapie sowie weitere Risikofaktoren für SID.

Das Infektionsrisiko für die Patienten steigt mit Beginn der antineoplastischen Therapie: Vor Einsetzen der aktuellen Therapielinie wiesen 16,7 % der CLL-Patienten und 12,1 % der MM-Patienten eine Infektion auf. Nach Therapiestart lagen die Infektionsraten bei 30,6 % (CLL) bzw. 29,7 % (MM). Insgesamt hatten 37,8 % aller Patienten im untersuchten Zeitraum mit einer Infektion zu kämpfen. Infektionen der Atemwege standen dabei mit 61,9 % im Vordergrund, gefolgt von Infektionen des Urogenitalsystems (6,9 %) (siehe Abbildung 2)

Abb. 2:
Anteil der Patienten mit Infektionen

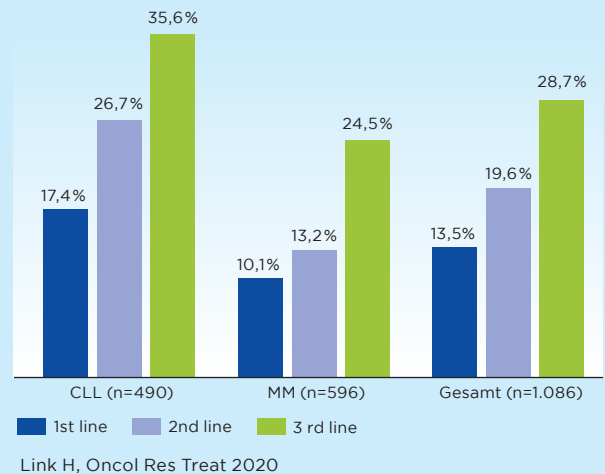


Bei über der Hälfte der Patienten blieb in dieser retrospektiven Untersuchung der Erreger der Infektion unbekannt. Bei den nachgewiesenen Erregern standen Bakterien mit 28,8 % im Vordergrund, gefolgt von Viren (knapp 13 %) und Pilzen (2,6 %).

Risikofaktor „Fortgeschrittene Krebserkrankung“

Der Anteil der Patienten, die eine Ig-Substitution erhalten, steigt mit dem Fortschreiten ihrer Krebserkrankung, mit welcher häufig eine intensivere Therapie einhergeht. Im Gesamtkollektiv der Studie erhielten 28,7 % der Patienten in dritter oder höherer Therapielinie Immunglobuline, aber nur 13,5 % der Patienten in Erstlinien-Therapie (siehe Abbildung 3).

Abb. 3:
Anteil der Patienten mit Ig-Substitution nach Therapielinie



Leitliniengerechte Ig-Substitution

Für die AIO-assoziierte Studie hatten die Autoren Kriterien definiert, die eine gute Leitlinienadhärenz widerspiegeln: Der Gute-Leitlinien-Adhärenz (GLAD)-Score erlaubt eine Klassifizierung der Patienten in drei Gruppen:

GLAD 2 = Leitliniengerechte Therapie: keine IgRT (Immunglobuline Replacement Therapy) ohne Indikation; IgRT bei „Soll“-Indikation (0,2-0,4 g/kg KG alle 3-4 Wochen); IgRT optional bei „Kann“-Indikation“

GLAD 1 = Abweichung von der leitliniengerechten Therapie bei Dosis oder Intervall (+/-10 %) oder Beginn der IgRT >28 Tage <3 Monate

GLAD 0 = keine leitliniengerechte Therapie, das heißt IgRT trotz „Soll“-Indikation oder IgRT ohne Indikation oder Beginn der IgRT >3 Monate nach Grad 3 Infektion oder Abweichungen bei Dosis und Intervall (>10 %)

79,2 % der CLL-Patienten wurden mit guter Leitlinien-Adhärenz behandelt (GLAD 2), 8,6 % waren in Stufe GLAD 1, und 12,2 % wurden nicht leitliniengerecht therapiert. Die entsprechenden Werte für MM-Patienten betrugen 84,1 % mit guter Leitlinien-Adhärenz (GLAD 2), 5,5 % GLAD 1 und 10,4 % GLAD 0 behandelt.

Allerdings haperte es bei der Dosierung der Immunglobuline:

Nur 61,7 % der CLL-Patienten und 61,6 % der MM-Patienten erhielten die korrekte Dosis zwischen 200-400 mg/kg KG, über ein Drittel in beiden Gruppen war

unterdosiert. Der Erfolg der Immunsubstitution zeigte sich deutlich durch einen Rückgang der Infektionen: Nachgewiesene und dokumentierte Infektionen traten bei 22,1 % der Patienten ohne Ig-Substitution auf, aber nur bei 14,1 % der Hochrisiko-Patienten, die bereits eine Ig-Substitution erhielten.

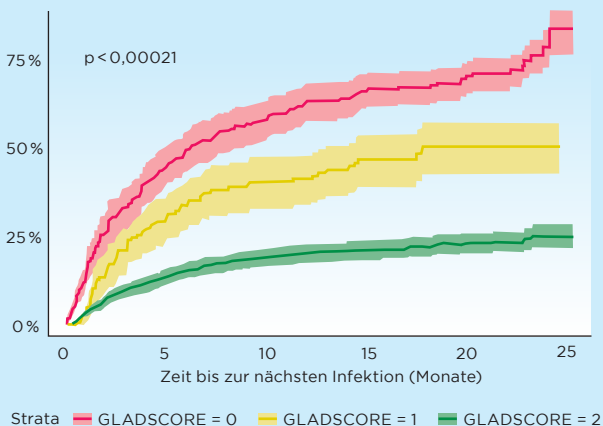
„Unter einer Immunglobulin-Substitutionstherapie besteht ein signifikant geringeres Risiko für schwere Infektionen. Mit einer leitliniengerechten Immunglobulin-Substitution treten insgesamt signifikant weniger Infektionen auf.“

Prof. Hartmut Link

Die Bedeutung einer leitliniengerechten Ig-Substitution geht aus dem Risiko der Patienten, Infektionen zu entwickeln, hervor. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied: Rund ein Viertel der SID-Patienten mit GLAD 2, das heißt mit leitliniengerechter Therapie in Bezug auf die Ig-Substitution, mussten in einem Zeitraum von 25 Monaten mit mindestens einer Infektion rechnen. Dagegen waren mehr als drei Viertel der Patienten mit GLAD 0 in dieser Zeit von Infektionen betroffen (siehe Abbildung 4).

Abb. 4:
Leitlinienkonforme Ig-Substitution:
signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infektionen

Wahrscheinlichkeit eines infektiösen Ereignisses



Link H. Oncol Res Treat 2020

Als Risikofaktoren für schwere Infektionen erwiesen sich bei den CLL-Patienten insbesondere ein CCI von ≥ 4 , die Behandlung mit Brutonkinase-Inhibitoren, eine höhere Therapielinie (3rd+) sowie Chemotherapie, wohingegen die Immunglobulin-Substitution das Infektionsrisiko signifikant verringerte ($p=0,043$).

CAR-T-Zell-Therapie kann für lange Zeit das Immunsystem beeinträchtigen

Jede gegen B-Zellen gerichtete Therapie erhöht das Risiko für eine Hypogammaglobulinämie. CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T-Zell-Therapie-Patienten sind noch stärker gefährdet, insbesondere wenn sich die Therapie gegen CD19 und BCMA (B-Cell Maturation Antigen) richtet, weil letzteres auch Plasmazellen depletiert. Ein signifikanter Anteil der CAR-T-Zelltherapierten Patienten weist zudem bereits bei der Erstdiagnose einen Ig-Mangel auf. Rituximab kann diese Hypogammaglobulinämie zusätzlich verstärken.⁵ Außerdem handelt es sich bei Lymphomen um Risikopatienten mit vielen Vortherapien ohne Regeneration von B-Zellen zwischen den Therapien, wie der von Prof. Daniel Wolff, Regensburg, vorgestellte Fall zeigt (siehe Seite 6).

Dieser Bericht unterstreicht, dass insbesondere nach CAR-T-Zell-Therapien ein spezifischer, langanhaltender Immundefekt entsteht, indem die B-Zellen für einen längeren Zeitraum depletiert werden. So zeigte eine Phase I/II-Studie von Locke et al. 2019 bei Patienten mit refraktären großzelligen B-Zell-Lymphomen, dass auch zwei Jahre nach Axicabtagene ciloleucel 40 % der Patienten weiterhin B-Zell-depletiert waren.⁶ „Die Regeneration beginnt – wenn überhaupt – erst nach neun Monaten“, betonte Prof. Wolff. Wegen der hohen Gefährdung sollte für diese Patientengruppe das Immunglobulin-Monitoring und die Substitution bei IgG-Spiegeln $< 4\text{g/l}$ Teil der Routine sein und solange fortgesetzt werden, bis eine Regeneration der Immunglobuline nachweisbar ist. Dieses Vorgehen ist notwendig, weil eine schwere Hypogammaglobulinämie – wie im vorgestellten Fall eindrucksvoll gezeigt – mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Diesem Umstand wird auch in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie zum Nebenwirkungsmanagement der CAR-T-Zell-Therapie

Der Fallbericht:

Prof. Daniel Wolff, Regensburg

Patient mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und CAR-T-Zell-Therapie

Alter: 66 Jahre

12/2016:

Erstdiagnose – DLBCL vom zentroblastischen Typ, Stadium IVa mit diffusen Lymphknotenschwellungen (LKS) und pulmonalem Befall, **IgG 11,5 g/l**.

2016 - 2018:

mehrere Chemotherapien in Kombination mit **Rituximab**, 2017 mit anschließender Stammzellseparation; **IgG 5,7 g/l**

2017 - 2018

Mehrere schwere Infektionen; **IgG 1,8 g/l**

12/2018:

CAR-T-Zell-Therapie; Stammzellboost mit autologen Stammzellen wegen Panzytopenie und um die CAR-Therapie zu ermöglichen

1/2019:

Lymphozytenapherese

2/2019:

CAR-T-Zell-Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel. Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamide (FC) – Komplikation mit CRS (Cytokine-Release-Syndrom) vom Grad 2 und schwerer ZNS-Toxizität mit Intensivaufenthalt – **IgG-Substitution** wird erforderlich;

3/2019:

Partielle Remission mit **kompletter B-Zell-Depletion** und signifikanter Zytopenie – erneuter Stammzellboost mit autologen Stammzellen $2.6 \times 10^6/\text{kg}$

8/2019:

IgG Substitution empfohlen, weitere Rückbildung der LKS, aber keine IgG-Kontrollen durch Hausarzt und keine erneute Vorstellung am lokalen Tumor-Zentrum. Patient in gutem Allgemeinzustand und Remission, große Distanz zum CAR-Zentrum,

04/2020:

stationäre Aufnahme und Intensivstation (ITS) wegen **Sepsis** mit Hemophilus influenza mit Septischem Schock inkl. akutem Nierenversagen und Pleuraempyem, **IgG, IgA, IgE, IgD und IgM nicht nachweisbar**, Ferritin 6951 ng/ml, zusätzlicher Nachweis von HKU1 Corona-Virus (nicht SARS-COV2) 5 Tage ITS; Ig-Substitution (110g) – anschließend **IgG 6 g/l**

5/2020:

PET Nachweis eines Rezidivs, **IgG 4 g/l**

6/2020:

Mediastinoskopie mit Biopsie und Ausräumung des residuellen Pleuraempyems – **CD19 negatives Rezidiv** des DLBCL, CD20 wird exprimiert, keine CAR-T Zellen nachweisbar

7/2020:

Einschluss des Patienten in eine Studie, in der die Therapie mit einem bispezifischen (CD20/CD3) monoklonalen Antikörper (BiTE) untersucht wird

8/2020:

Partielle Remission nach einem Zyklus BiTE; Fortführung der IgG-Substitution und Wechsel auf subkutane Ig-Substitution

Rechnung getragen.⁷ Langzeitpatienten in kompletter Remission können von einer subkutanen Ig-Substitution profitieren, die in Heimselbsttherapie erfolgen kann und den Patienten mehr Unabhängigkeit ermöglicht.

„Jede gegen B-Zellen gerichtete Therapie erhöht die Gefahr einer Hypogammaglobulinämie und ist mit einem beträchtlichen Risiko für einen längerfristigen Ausfall der humoralen Immunität verbunden.“

Prof. Daniel Wolff

Regeneration von B-Zellen

- Mit der CAR-T-Zell-Therapie besteht die Aussicht, dass mehr Patienten eine Langzeit-Remission erreichen
- Patienten mit refraktären Verläufen oder transformiertem niedrig-malignen NHL und CAR-Patienten (CD19 oder BCMA) haben ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund mangelnder Regeneration der B-Zellen in Kombination mit der intensiven Therapie.
- Eine schwere Hypogammaglobulinämie ist mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden.
- Immunglobulin-Monitoring und die Substitution bei IgG-Spiegeln $< 4\text{g/l}$ sollten Teil der Routine bis zur Regeneration der B-Zellen sein.

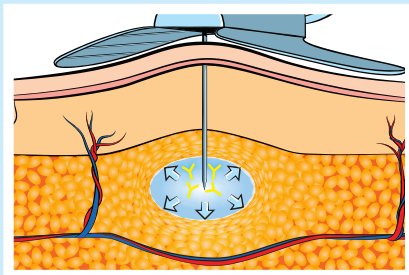
Hyaluronidase-unterstützte subkutane Immunglobulin-Substitution

Bei der Hyaluronidase-unterstützten subkutanen Ig-Gabe (fSCIg; facilitated subcutaneous immunoglobulin, HyQvia[®]) erhöht das zuerst infundierte, rekombinant hergestellte Enzym Hyaluronidase vorübergehend und reversibel die Permeabilität des subkutanen Gewebes. Dadurch können bei dieser Form der subkutanen Anwendung im Vergleich zur konventionellen subkutanen Ig-Gabe ein größeres Infusionsvolumen und eine höhere Flussrate bei deutlicher Reduktion der Anzahl der Infusionen pro Monat erreicht werden (siehe Abb. 6). Die Patienten kommen pro Monat bei fSCIg mit weniger Nadelstichen und weniger Infusionsstellen gegenüber der konventionellen SCIg aus – bei guter und mit der konventionellen SCIg-Gabe vergleichbarer lokaler Verträglichkeit.^{9, 10, 11} Im Vergleich zur intravenösen Verabreichung gewinnen die Patienten mit der subkutanen Therapie Zeit und Unabhängigkeit. Gerade in der aktuellen Pandemie ist die Heimselbsttherapie vorteilhaft, da die Praxisbesuche eingeschränkt werden können. Die Patienten gewinnen so mehr Flexibilität und Lebensqualität.

Abb. 6

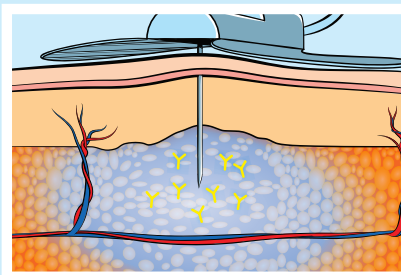
Die Hyaluronidase nutzt einen natürlichen Prozess im Körper^{9, 10, 11}

Konventionelle subkutane Immunglobulin-Infusion



- 15-60 ml pro Infusionsstelle möglich

Hyaluronidase-unterstützte subkutane Immunglobulin-Infusion



- In Studien bis zu 600 ml pro Infusionsstelle möglich¹⁷

- Durch Hyaluronidase können ein größeres Infusionsvolumen und eine höhere Flussrate bei subkutaner Anwendung im Vergleich zu konventionellem subkutanem Immunglobulin (SCIg) erreicht werden.

Literatur

- 1 Lilienfeldt-Toal von M, Onkopedia-Leitlinie Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html> (Letzter Abruf 08.02.2021)
- 2 Na IK, Onkopedia-Leitlinie Immundefekte, sekundär 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html> (Letzter Abruf 08.02.2021)
- 3 Link H, et al. Oncol Res Treat 2020; 43, Suppl. 4: A280 (S.197). <https://doi.org/10.1159/000510995>
- 4 Varughese T et al. Clin Infect Dis 2018;67(5):687-692
- 5 Casulo C et al Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13(2):106-111.
- 6 Locke FL et al. Lancet Oncol 2019;20(1):31-42
- 7 Bücklein V et al. 2020, Onkopedia-Leitlinie CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html> (Letzter Abruf 08.02.2021)
- 8 Fachinformation HyQvia[®], Stand: September 2020
- 9 Wassermann RL et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:951-957
- 10 Bookbinder LH et al. J Control Release 2006;114(2):230-241
- 11 Frost GI. Expert Opin Drug Deliv 2007;4(4):427-440
- 12 Fachinformation Kiovig[®], Stand Mai 2020
- 13 Varga G et al. Transfus Med Hemother 2006;33(6):509-514
- 14 Björkander J et al. Vox Sang 2006;90(4):286-293
- 15 Church JA et al. J Clinical Immunol 2006;26(4):388-395
- 16 Hahn A et al. J Peripher Nerv Syst 2013;18:321-330.
- 17 Gebrauchsinformation HyQvia[®], Stand September 2020
- 18 Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3, 28 June 2018
- 19 Fachinformation Cuvitru[®], Stand August 2020.
- 20 Borte M et al. Clin. Exp. Immunol 2016; 18: 146-159



KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung

Wirkstoff: Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg). **Zusammensetzung:** 1 ml enthält 100 mg Normales Immunglobulin vom Menschen (mind. 98 % IgG). **Sonstige Bestandteile:** Glycin, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern u. Jugendlichen:* Primäre Immundefektsyndrome (PID) bei beeinträchtigter Antikörperproduktion. Sekundäre Immundefekte (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, od. bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF: Fehlender Anstieg des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe um mindestens das 2-Fache) oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen. *Immumodulation bei Erwachsenen, Kindern u. Jugendlichen:* Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) mit hohem Blutungsrisiko od. vor Operationen zur Korrektur d. Thrombozytenzahl; Guillain-Barré-Syndrom; Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure); chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP); multifokale motorische Neuropathie (MMN). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline od. einen der sonstigen Bestandteile; Unverträglichkeit gegenüber humanen Immunglobulinen, insbesondere bei Patienten, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen; Hypertonie; Übelkeit; Ausschlag; lokale Reaktionen (z. B. Schmerzen/Schwellungen/Juckreiz/Reaktionen an der Infusionsstelle), Fieber, Müdigkeit. Häufig: Bronchitis, Entzündung des Nasenrachens; Anämie, Lymphadenopathie; verminderter Appetit; Schlaflosigkeit, Angstfälle; Schwindel, Migräne, Parästhesien, Hypästhesien; Bindehautentzündung; Tachykardie; Hitzegefühl; Husten, Rhinorrhoe, Asthma, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Dyspnoe; Durchfall, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie; Quetschungen, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, Erythem; Rücken-, Gelenk-, Glieder-, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche; Schüttelfrost, Ödem, grippeähnliche Symptome, Brustkorbbeschwerden, -schmerz, Asthenie, Unwohlsein, Rigor. Gelegentlich: Chronische Nebenhöhlenentzündung, Pilzinfektionen, Infektion (der oberen Atemwege), Niereninfektion, Nasennebenhöhlenentzündung, (bakterielle) Harnwegsinfekte, aseptische Meningitis; Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion; Schilddrüsenerkrankung; Reizbarkeit; Gedächtnisverlust, Sprach-, Geschmacks-, Gleichgewichtsstörungen, Tremor; Augenschmerzen, -schwellungen; Schwindel, Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr; peripheres Kältegefühl, Venenentzündungen; Schwellungen im Mund- und Rachenraum; aufgetriebener Bauch; Angioödem, akute Urtikaria, kalter Schweiß, Lichtempfindlichkeitsreaktion, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis; Muskelzucken; Proteinurie; Brustenge, Hitzeempfindlichkeit, Brennen, Schwellung; erhöhter Blutcholesterin-, Blutkreatinin-, Blut-Harnstoffspiegel, erhöhte Alaninaminotransferase, erniedrigte Leukozytenzahl, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhte Atemfrequenz. Häufigkeit nicht bekannt: Hämolyse; anaphylaktischer Schock; transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall; Myokardinfarkt; Hypotonie, tiefe Beinvenenthrombose; Lungenembolie, pulmonales Ödem; Coombs Test direkt positiv, erniedrigte Sauerstoffsättigung; transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich. **Stand der Information: Mai 2020**

HyGvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Wirkstoff: Normales Immunglobulin vom Menschen, hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender. Bestandteile mit bekannter Wirkung: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie. Natrium. **Zusammensetzung:** Dual-Flaschen-Einheit: Eine Durchstechflasche mit 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml od. 300 ml Lösung enthält normales Immunglobulin vom Menschen 10 % (100 mg/ml) mit mind. 98 % IgG, max. 140 Qg/ml IgA. Eine Durchstechflasche mit 1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml od. 15 ml Lösung enthält rekombinante humane Hyaluronidase. **Sonstige Bestandteile:** Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen: Glycin, Wasser für Injektionszwecke. Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase: Natriumchlorid, Natriumphosphat (dibasisch), Humanalbumin, Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA), Calciumchlorid, Natriumhydroxid/Salzsäure (pH-Anpassung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre): Primäres Immundefektsyndrom mit unzureichender Antikörperbildung. Sekundäre Immundefekte (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, od. bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF: Fehlender Anstieg des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe um mindestens das 2-Fache) od. einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline (vom Menschen), (rekombinante humane) Hyaluronidase o. einen der sonst. Bestandteile. IgA-Mangel mit gleichzeitigem Vorliegen von Antikörpern gegen Immunglobulin A (IgA). Intravenöse od. intramuskuläre Verabreichung. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Schmerzen an der Infusionsstelle. *Häufig:* Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle (einschl. Erythem, Schwellung, Juckreiz); Fieber, Schwächezustände; Myalgie, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen; Kopfschmerzen; Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe. *Gelegentlich:* Lokale Reaktion an der Infusionsstelle (einschl. Hautverfärbung, blauer Fleck, Raumforderung, Wärme, Induration, Gravitationsödem/Schwellung der Genitalien, Ödem, Schüttelfrost, Hyperhidrose; Migräne, Schwindelgefühl; Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten; Erythem, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hypertonie, Blutdruck erhöht; aufgetriebener Bauch; direkter Coombs-Test positiv. *Selten:* Brennen am Verabreichungsort; Parästhesie; Hämösiderinurie. *Häufigkeit nicht bekannt:* Aseptische Meningitis; Überempfindlichkeit; grippeähnliche Erkrankung, Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle. *Sonstige Nebenwirkungen, die bei subkutaner Verabreichung von Immunglobulinen auftreten können:* Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock; Tremor, Tachykardie, Hypotonie, Hitzegefühl, Blässe, peripheres Kältegefühl, Dyspnoe, orale Parästhesie, schwellendes Gesicht, allergische Dermatitis, muskuloskelettale Steifigkeit, Urtikaria/Ausschlag an der Infusionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Baxalta Innovations GmbH, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich. **Stand der Information: September 2020**

Cuvitru 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Wirkstoff: Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg). **Zusammensetzung:** 1 ml Cuvitru enthält 200 mg Protein vom Menschen mit mindestens 98 % Immunglobulin G. IgG-Subklassen: IgG1 ≥ 56,9 %; IgG2 ≥ 26,6 %; IgG3 ≥ 3,4 %; IgG4 ≥ 1,7 %. Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen. Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen. Jede 20 ml-Durchstechflasche enthält: 4 g normales Immunglobulin vom Menschen. Jede 40 ml-Durchstechflasche enthält: 8 g normales Immunglobulin vom Menschen. Jede 50 ml-Durchstechflasche enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen. **Sonstige Bestandteile:** Glycin, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Subkutane Antikörperersatztherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit Primären Immundefektsyndromen mit unzureichender Antikörperbildung; bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden, bakteriellen Infektionen, bei denen eine prophylaktische Antibiotikatherapie fehlgeschlagen oder kontraindiziert ist; bei Patienten mit multiplem Myelom in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden, bakteriellen Infektionen; bei Patienten vor und nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwerer IgA-Mangel und Antikörper gegen IgA. Intravenöse oder intramuskuläre Injektion. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erythem und Schmerzen an der Infusionsstelle, Müdigkeit. Häufig: Schwindelgefühl, Migräne, Schläfrigkeit, verminderter Blutdruck, Bauchschmerzen, Ausschlag, Juckreiz, Muskelschmerzen, an der Infusionsstelle Schwellungen/Juckreiz/blaue Flecken/Urtikaria, Schmerzen. Gelegentlich: Brennen, Schmerzen im Unterbauch, Ödeme an der Infusionsstelle, GAD-Antikörper-positiver Bluttest, positiver direkter Coombs-Test. Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Gelenkschmerzen, moderate Rückenschmerzen. Selten: Plötzlicher Blutdruckabfall. In Einzelfällen: Anaphylaktischer Schock. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz **Stand der Information: Juli 2020**



Mehr Patienten können von der subkutanen Immunglobulin-Substitution mit rekombinanter Hyaluronidase profitieren

Die EMA-Leitlinie empfiehlt eine Immunglobulin-Substitution für Patienten mit sekundären Antikörpermangelsyndromen in einer körpertgewichtsadaptierten IgG-Dosierung von 0,2-0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen. Eine Dosisanpassung ist später abhängig von individueller Infektanfälligkeit und IgG-Spiegel möglich.¹⁸ Entsprechend der aktuellen Zulassungserweiterung für HyQvia®⁸ kann neben der intravenösen Immunglobulin-Substitution nun auch eine Hyaluronidase-unterstützte subkutane Ig-Gabe (fSCIg; facilitated subcutaneous immunoglobulin) gleichermaßen angewendet werden. Seit September 2020 ist HyQvia®⁸ zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zugelassen, sowohl zur Behandlung eines Primären Immundefektsyndroms mit unzureichender Antikörperbildung als auch – und das ist neu – zur Therapie von Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF, proven specific antibody failure) oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen. HyQvia® ist damit das erste und einzige subkutane Immunglobulin in Europa, das bei einem erweiterten Spektrum sekundärer Immundefekte (SID) zugelassen ist.

Subkutane und intravenöse Immunglobulin-Therapie aus einer Hand

Für die bewährte intravenöse Immunglobulin-Therapie steht mit Kiovig®¹² ein normales Immunglobulinpräparat zur Verfügung, das in mehreren klinischen Studien^{13, 14, 15, 16} von seiner Wirksamkeit überzeugen konnte, gut verträglich ist und eine flexible Infusionsgeschwindigkeit erlaubt. Das

Präparat ist zugelassen zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei PID mit beeinträchtigter Antikörperproduktion sowie SID bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF) oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen. Darüber hinaus ist es zur Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit speziellen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Guillain-Barré-Syndrom, Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) oder Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) zugelassen.

Neben dem 10%igen HyQvia® ist für die subkutane Therapie zusätzlich das 20%ige humane IgG-Präparat Cuvitru®[▼] geeignet.¹⁹ Cuvitru® ist zugelassen zur Substitution bei PID-Patienten aller Altersklassen. Darüber hinaus besteht eine Indikation für erworbene Antikörpermangelsyndrome bei Patienten mit Chronisch Lymphatischer Leukämie oder Multiplen Myelom sowie vor und nach allogener Stammzelltransplantation.¹⁹

Cuvitru® schützt verlässlich vor Infektionen und zeigt eine gute Verträglichkeit mit wenigen systemischen Nebenwirkungen und niedriger Gesamtrate an lokalen unerwünschten Ereignissen pro Infusion. So konnten 99,8 % aller Infusionen ohne Unterbrechung beziehungsweise Abbruch und ohne Senkung der Infusionsrate verabreicht werden.²⁰

HyQvia® und Cuvitru® ermöglichen als subkutane Darreichungsformen nach einigen Trainings durch geschultes Pflegepersonal die Heimselbsttherapie durch die Patienten oder pflegende Angehörige. Zusätzliche Besuche in Klinik oder Praxis können so bei Bedarf vermieden werden und helfen, das Infektionsrisiko für Betroffene weiter niedrig zu halten.

Portfolio

Allgemeine Informationen			
	Kiovig®	HyQvia®	Cuvitru®
Wirkstoff(e) ^{8, 12, 19}	IgG 10 %	IgG 10 %, Hyaluronidase	IgG 20 %
Anwendungsgebiet	<u>Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern/Jugendlichen (0-8 Jahre) bei:</u> - Primären Immundefektsyndromen (PID) mit beeinträchtigter Antikörperproduktion - Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (proven specific antibody failure, PSAF)** oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen. <u>Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei:</u> - Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl. - Guillain-Barré-Syndrom. - Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure) - Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP). Multifokale motorische Neuropathie (MMN).	<u>Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit:</u> - Primärem Immundefektsyndrom mit unzureichender Antikörperbildung - Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF, proven specific antibody failure)* oder einen Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l aufweisen.	<u>Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit:</u> - Primären Immunmangelsyndromen mit unzureichender Antikörperbildung - Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen eine prophylaktische Antibiotikatherapie fehlgeschlagen oder kontraindiziert ist; - Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom (MM); - Hypogammaglobulinämie bei Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).
Anwendung ^{8, 12, 19}	intravenös	subkutan	subkutan
Verabreichungsintervall ^{12, 19}	alle 3-4 Wochen (dosisabhängig)	flexibel alle 2-4 Wochen	täglich bis alle 2 Wochen
Medianer IgG-Talspiegel	10,1 g/l	10,4 g/l	8,0 g/l
Systemische Nebenwirkungen ^{9, 20}	bei 25 % der verabreichten Infusionen	bei 8,3 % der verabreichten Infusionen	bei 3,2 % der verabreichten Infusionen
Heimselfstherapie ^{8, 12, 19}	nicht möglich	möglich	möglich
Dosisstärken in g ^{8, 12, 19}	1 2,5 5 10 20 30	2,5 5 10 20 30	1 2 4 8

