

Immunologie-News Hämatologie/Onkologie

Virtuelles Symposium „**The power of unifying perspectives in secondary immunodeficiency**“ und Highlights des multidisziplinären Symposiums der European Society for Immunodeficiencies (ESID 2021) vom 27.-29. September 2021



Onkologie im Wandel: Therapieinduzierte Immun- defekte und die Folgen für das Immunsystem

Sekundäre Immundefekte (SID) sind erworbene Funktionsstörungen des Immunsystems, die im Unterschied zu den selteneren, angeborenen Immundefekten (Primäre Immundefekte, PID) bis zu 30-mal¹ häufiger auftreten. Insbesondere Patienten mit hämatologischen Malignomen wie chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder multiplem Myelom (MM) neigen erkrankungsbedingt zur Entwicklung von SID, speziell zur Entwicklung von Antikörpermangelsyndromen.^{2,3,4}

Neben der hämato-onkologischen Grunderkrankung selbst, verursachen vor allem moderne onkologische Therapien immunologische Funktionsstörungen und führen so zum klinisch relevanten Antikörpermangel.

Hoher Handlungsbedarf bei sekundärem Antikörpermangel

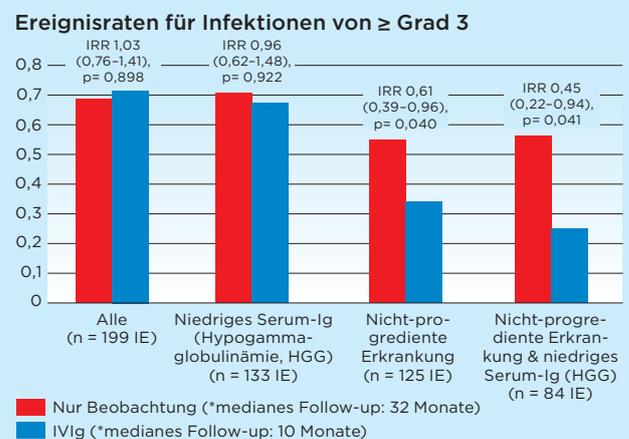
Welche Folgen, die im Zuge des Antikörpermangels auftretende pathologische Infektanfälligkeit für den Patienten haben kann, erläuterte Dr. Mathew S. Davids, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, in seinem Vortrag auf dem Takeda-Symposium anlässlich des virtuellen ESID-Kongresses. Wiederholte Infektionen können die Unterbrechung^{5,6,7} der Krebstherapie notwendig machen, beeinträchtigen die Lebensqualität^{8,9,10} der Patienten und begünstigen das Risiko für eine stationäre Einweisung.^{11,12,13}

Zahlen und Fakten

Bis zu 22 % der Myelompatienten und sogar bis zu 50 % der CLL-Patienten können infolge einer Infektion versterben.^{14,15}

Die derzeitigen Behandlungsstandards für Patienten mit SID werden dem hohen medizinischen Handlungsbedarf oft nicht gerecht. Denn die entsprechenden Leitlinien sind nicht konsistent und es stehen kaum geeignete Methoden zur Identifizierung von Hochrisikopatienten zur Verfügung. Einheitliche Empfehlungen zur Diagnose von SID und zum Einsatz der Immunglobulin-Substitutionstherapie (Immunglobulin replacement therapy, IgRT) bei Patienten mit hämatologischen Malignomen fehlen bislang.¹⁶

Abb. 1:
Ereignisraten für Infektionen \geq Grad 3 bei Patienten mit MM (pro Patientenjahr und Patientenpopulation)



Abkürzungen:
IE = Infekt-Ereignisse,
IRR = Inzidenzraten-Ratio,
IVIg = intravenöses Immunglobulin

Modifiziert nach Lancman G et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21: e470-76

Auch wenn die klinischen Daten zu einer IgRT bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen und Antikörpermangel noch limitiert sind, spräche die bisherige Datenlage dafür, dass durch eine IgRT die Infektionsraten deutlich gesenkt werden können^{2,16} und ausgewählte Patientensubgruppen besonders profitieren.⁶ So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit



einem nicht-progressiven MM und niedrigem Serum-Immunglobulin-Spiegel von einer IgRT profitieren können (s. Abb. 1).¹⁶

Ig-Substitution individualisieren

Welche praktischen Optionen sich aus Sicht der europäischen Fachgesellschaften für hämato-onkologische Patienten mit Antikörpermangelsyndromen derzeit ergeben, fasste Dr. Maria Dimou, Laikon General Hospital, Athen, am Beispiel der CLL- und MM-Leitlinien zusammen. Im Umgang mit den besonders häufig bei CLL-Patienten auftretenden Infektionskomplikationen empfehlen die aktualisierten ESMO-Leitlinien den Einsatz immunsuppressiver Therapien, wie zum Beispiel von Kortikosteroiden, einzuschränken. Der frühzeitige Einsatz von systemischen Immunglobulinen wird nur bei Patienten mit substitutionspflichtiger Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) und wiederholten oder schweren Infektionen empfohlen¹⁷. Auch beim MM wird empfohlen, eine IgRT nicht routinemäßig, aber bei ausgewählten Patienten in Betracht zu ziehen (vgl. Infokasten).¹⁸

Real-World-Studie FIGARO

HyQvia® ist das erste und einzige Präparat zur subkutanen Hyaluronidase-unterstützten Ig-Substitution in Europa, das neben der Behandlung des PID bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen auch zur Therapie von allen SID-Formen bei Patienten zugelassen ist, 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.¹⁹

Neue Real-World-Evidenz zum Einsatz des Hyaluronidase-unterstützten subkutanen Immunglobulins (fSCIg; facilitated subcutaneous immunoglobulin) bei PID- und SID-Patienten unter Alltagsbedingungen liefern Interimsdaten der FIGARO (Facilitated Immunoglobulin Administration Registry and Outcomes)-Studie: Die multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie wurde im Dezember 2016 unter der Schirmherrschaft der ESID begonnen – mit einem Follow-up von insgesamt drei Jahren. Die Interimsanalyse nach drei Jahren beschreibt die Daten einer Untergruppe von SID-Patienten (n=31) aus der Gesamtpopulation (n=156) zur fSCIg-Anwendung und -Verträglichkeit. Als hämatologisch-onkologische Grunderkrankung hatten

Was sagen die ESMO-Leitlinien?^{17,18}

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)¹⁷

- Infektionen sind eine häufige Komplikation bei CLL-Patienten: Der Einsatz von Immunsuppressiva, z.B. Kortikosteroiden, sollte restriktiv gehandhabt werden.
- Der frühzeitige Einsatz einer systemischen Immunglobulin-Gabe verbessert das Gesamtüberleben nicht und wird nur bei Patienten mit schwerer Hypogammaglobulinämie und wiederholten und schweren Infektionen empfohlen.

Multipl. Myelom (MM)¹⁸

- Die frühzeitige IgG-Substitution wird nicht routinemäßig empfohlen, kann bei Patienten mit niedrigen IgG-Werten (IgG < 400 – 500mg/dl) und ≥2 schweren Infektion, die im Vorjahr eine stationäre Einweisung erforderlich gemacht haben, in Betracht gezogen werden.

die meisten Patienten eine CLL (n=20), gefolgt von Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (n=6) und Hodgkin-Lymphom (n=2). Drei Patienten entwickelten einen symptomatischen Antikörpermangel infolge einer immunsuppressiven Therapie oder aus anderen Gründen. Den bisherigen Interimsdaten zufolge, nahm der Anteil der Patienten, die die fSCIg-Anwendung zu Hause und in Eigenregie durchführen konnten, im Verlauf zu (s. Abb. 3).²⁰ Nach 24 Monaten war die aktuell letzte fSCIg-Dosis (mediane monatliche Gesamtdosis: 30 g) überwiegend nach einem Intervall von 4 Wochen appliziert worden. Zwei Patienten berichteten über Rötungen an der Infusionsstelle und Kopfschmerzen bei der ersten Infusion, jedoch wurden keine weiteren Ereignisse während des gesamten Studienzeitraums seitens der Patienten berichtet. In der Beobachtungszeit traten keine schweren bakteriellen Infektionen auf.

Dimou berichtete zudem über Erfahrungen aus einer monozentrischen Real-World-Studie mit 45 Patienten in Griechenland, die im Zuge einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung ein Antikörpermangelsyndrom entwickelt hatten und über eine mediane Zeitdauer von 23,5 Monaten mit fSCIg behandelt wurden. Auch in dieser Patientenkohorte war der Großteil (73,3 %) an CLL erkrankt. Die Mehrheit der Patienten (86,7 %) konnte die Behandlung nach einem entsprechenden Training selbständig oder mithilfe von Angehörigen daheim durchführen.²¹ Bis auf leichte Ödeme an der Injektionsstelle 8-24 Stunden nach der Infusion,

berichteten 86,7 % der Patienten keine unerwünschten Ereignisse. Die Mehrheit der Patienten (75,6 %) blieb im Follow-up infektionsfrei und entschied sich für eine Beibehaltung der fSCIg-Therapie (82,2 %).²¹ Die Real-World-Studie dokumentiert, dass bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen aufgrund von SID, die mit hämatologischen Malignomen einhergingen, die Behandlung mit fSCIg die Infektionen reduzierte, weniger Nebenwirkungen auftraten und auch das medizinische Personal entlastet werden konnte.²¹

Weitere Daten in Sicht

Die erweiterten Therapieoptionen durch spezifische (Immun-)therapien bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen führen zu einer großen Komplexität der Therapiemuster und somit zu vermehrt auftretenden klinisch relevanten Antikörpermangelsyndromen.² Eine retrospektive Beobachtungsstudie²² auf der Basis von Datenbankrecherchen stellte Dr. Joshua Richter, The Tisch Cancer Institute, New York, vor. Die Untersuchung adressiert Datenlücken und Fragen, die sich vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Therapielandschaft in Bezug auf Antikörpermangelsyndrome stellen: Welche demografischen und klinischen Merkmale weisen betroffene hämato-onkologische Patienten auf? Wie hoch ist deren Krankheitslast im Vergleich zu Patienten ohne Antikörpermangel? Welche Patienten erhalten eine IgRT und wie wirkt sich diese auf die Ergebnisse im Vergleich zu Patienten aus, die keine IgRT erhalten?

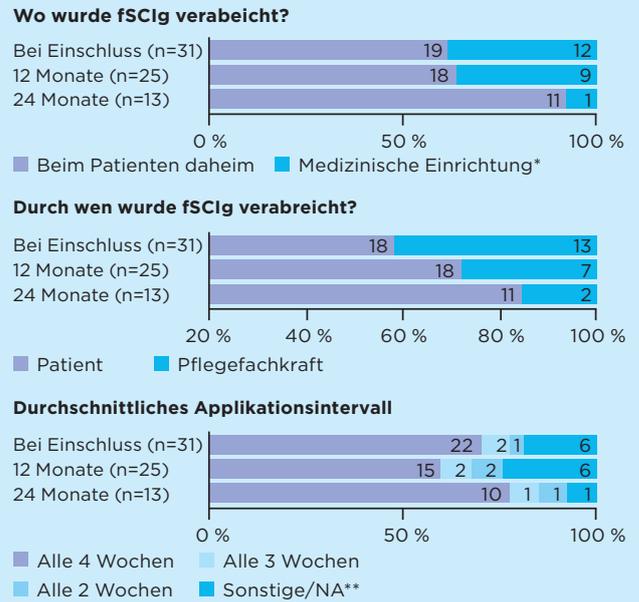
In der Studie wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit der bestätigten Diagnose einer CLL/SLL (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom), MM oder NHL sowie einer bestätigten SID-Diagnose (IgG < 5 g/L und 1 oder mehrere bakterielle, fungale oder virale Infektionen) berücksichtigt (Abb. 4).

Abb.4:

Studiendesign der retrospektiven Registerstudie zu Behandlungsmustern und Outcomes bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen und SID



Abb.3:
fSCIg-Verabreichung



*Bei Einschluss, 12 und 24 Monaten jeweils: Arztpraxis (n = 1, n = 0, n = 0); Krankenhaus (n = 11, n = 9, n = 1);
**Sonstige: einschließlich Behandlungen mit Applikationsintervallen von 7 Wochen oder länger, 1 Fall wurde mit „selten“ angegeben

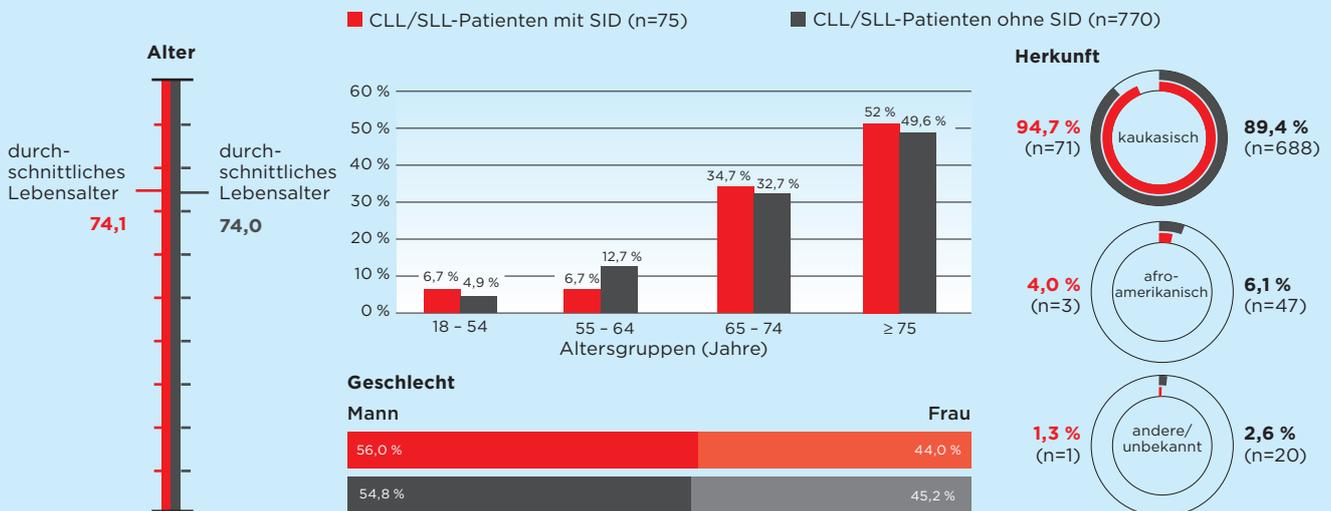
FIGARO-Studie: Real-World-Erfahrungen mit HyQvia® (adaptiert nach²⁰)

Durch den Zugriff auf elektronische Registerdatenbanken (Humedica und IQVIA) konnten sehr große Patientenstichproben ausgewertet werden: Humedica mit ca. 120.000 MM- und 45.000 CLL/SLL- und 220.000 NHL-Patienten sowie IQVIA mit ca. 10.000 CLL/SLL- und 10.000 MM-Patienten. In der Humedica-Datenbank hatten 10 % der Patienten mit CLL/SLL einen SID sowie 17 % der Patienten mit einem MM und 5,1 % mit einem NHL. In der IQVIA-Datenbank

ließ sich ein SID bei 8,8 % der Patienten mit CLL/SLL feststellen und bei 14,4 % der Patienten mit MM. Erste vorläufige Auswertungen der Daten zeigen, dass sich,

demografisch betrachtet, beispielsweise bei Patienten mit CLL/SLL mit zunehmendem Alter der Anteil an Patienten mit SID erhöht (s. Abb. 5).²²

Abb. 5:
IQVIA-Datenbank: Anteil der CLL/SLL- Patienten mit und ohne SID



Die vorgestellten demografischen Daten sind vorläufig.
Takeda, Data on File: TAK-771-5002.

ESID 2021: Scientific Highlights

Therapie-induzierte Hypogammaglobulinämien

Welche Faktoren unter einer B-Zell-depletierenden Therapie das Ausmaß der sekundären Hypogammaglobulinämie bestimmen können und künftig in klinischen Studien vermehrt dokumentiert und analysiert werden sollten, erklärte Prof. Dr. Klaus Warnatz, Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI), Freiburg.

Faktoren, die eine sekundäre Hypogammaglobulinämie charakterisieren:

- Anhaltende B-Zell-Depletion, insbesondere mit fehlender Rekonstitution von Gedächtnis- zu Plasmazellen
- Schwerer Antikörpermangel mit IgG ≤ 4g/l: betroffene Subklassen
- Fehlende Antwort auf Impfungen oder durchgemachte Infektionen
- Pathologische Infektionsanamnese: Typ, Frequenz und Schwere

Risikofaktoren sind u. a. die Grunderkrankung, die Therapieanamnese (wie lange, welche Tumorthherapie, ggf. Co-Medikationen) und die Höhe der

Ätiologie der sekundären Hypogammaglobulinämie

- Lymphome, insbesondere CLL (85 %)
- Multiples Myelom (45-83 %)
- Good-Syndrom (Thymom und Hypogammaglobulinämie)
- Eiweißverlust (Niere oder Darm)
- Fehlernährung
- **Immunsuppressive Therapien oder Chemotherapien**
 - Therapien, die auf B- oder Plasmazellen abzielen
 - Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Glukokortikoide, Gold, D-Penizillamin, Sulfasalazin, Methotrexat und andere
- Andere Medikamente wie Captopril, Carbamazepin, Fenclifenac, Phenytoin, Imatinib und andere
- Posthämatopoetische Stammzell- oder Organtransplantation

Quelle: Warnatz, K., ESID 2021



Immunglobulinspiegel im Vorfeld der Therapien. Patienten sollten daher vor und während der Therapie engmaschig klinisch und labordiagnostisch überwacht und Risikofaktoren für eine therapieinduzierte Hypogammaglobulinämie beachtet werden.

Risikofaktoren für eine medikamenteninduzierte Hypogammaglobulinämie

- zugrundeliegende Erkrankung: Lymphom, ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)
- Alter
- Art der Therapie: B-Zell-depletierend, Chemotherapie, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Glukokortikoide, Ibrutinib, Imatinib und andere
- Dauer der Therapie (nicht immer)
- Co-Medikation
- niedrige Ig-Spiegel vor der Chemo- oder immunsuppressiven Therapie
- Effekt der Therapie auf die B-Zell-Hämostase: Rekonstitution nach Depletion, Erhaltung der Memory-Switch- und Plasmazell-Kompartimente

Quelle: Warnatz, K., ESID 2021

SID in der Ära der zielgerichteten Therapien

Viele der therapeutischen Zielstrukturen auf B-Zellen, die durch die neueren zielgerichteten Therapieansätze adressiert werden, depletieren B-Zellen (z. B. anti-CD20, anti-CD22) und Plasmazellen (anti-CD38), hemmen das B-Zell-Überleben (BAFF-R), beeinträchtigen die Aktivierung (Proteasom- und Tyrosinkinaseinhibitoren) oder die Interaktion mit T-Zellen (anti-CD80/86). Da sich die relevanten Zielantigene in den meisten Fällen nicht nur auf malignen, sondern auch physiologischen B-Zellen befinden, haben nahezu alle B-Zell-gerichteten Therapeutika auch das Potenzial, einen iatrogenen SID zu verursachen. Prof. Dr. Il-Kang Na, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormmunologie, Charité Berlin, erläuterte die komplexen Wechselwirkungen. Einige der Anti-B-Zell-Therapeutika adressieren Antigene, die nur zu bestimmten Differenzierungsphasen der B-Zelle exprimiert werden.²³ Entsprechend variabel sind auch die klinischen Implikationen der Therapie, die im Hinblick auf das Infekt-Screening und -Monitoring zu berücksichtigen sind.² Andere Antigene werden von verschiedenen Immunzellen exprimiert. Wie Na am Beispiel der

Anti-CD38-gerichteten Therapie verdeutlichte, ist es sinnvoll, Zeitpunkt und Art der Tumorthherapie auch bei Impfungen zu berücksichtigen: Aktuell hat eine Studie bei Myelompatienten gezeigt, dass die aktive Therapie mit Anti-CD38-Antikörpern oder BCMA-gerichteten Substanzen zu einer schwachen humoralen Antwort bei Impfungen gegen Sars-CoV-2 führen kann.²⁴

Antikörpermangel & Impfung gegen Sars-CoV-2

Bestandteil eines groß angelegten nationalen Studienprogramms in England zur Untersuchung der Effektivität des COVID-19-mRNA-Impfstoffs sind auch Patienten mit Antikörpermangel: In der COV-AD- (Covid infection in patients with Antibody Deficiency-) Studie zur Immunogenität des COVID-19-mRNA-Impfstoffs werden Patienten mit therapiebedürftiger Antikörpermangel-Erkrankung eingeschlossen (= jeder Patient, der eine IgRT erhält und jeder Patient unter Antibiotikaphylaxe mit IgG < 4 g/l), die eine vollständige COVID-19-mRNA-Impfserie erhalten haben (n=1.000) – neben Patienten mit einer früheren COVID-19-Erkrankung (n=50). Wie Dr. Adrian Shields, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, berichtete, betrug die serologische Ansprechrate (vorläufige Ergebnisse bei n=250) bislang 55,6 %. Zum Vergleich: In einer gesunden Kontrollgruppe des UK-Studienprogramms (n=205) sprachen 100 % serologisch an. Im T-Spot-COVID-Assay wurde bei 48,5 % der Patienten der Nachweis einer zellvermittelten (T-Zell-)Immunantwort auf den Spike-Peptid-Pool von SARS-CoV-2 festgestellt, bei 14,3 % auf das Nukleokapsid. Inwieweit Patienten mit nachweislicher T-Zell-Antwort gegenüber Spikepeptiden auch über eine positive Antikörperantwort verfügen, werde derzeit näher untersucht.²⁵

Hypogammaglobulinämie nicht immer therapieinduziert

Bis zu 40 % der erwachsenen Patienten können im Zuge einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab (RTX) eine Hypogammaglobulinämie entwickeln. Der Anteil bei Kindern könnte sogar noch höher sein und bis zu 50% betragen.²⁶ Eine persistierende Hypogammaglobulinämie (PH-IgG) bei Kindern nach RTX-Therapie sollte immer daran denken lassen, dass es sich weniger um eine iatrogen induzierte Beeinträchtigung der Immunfunktion handeln könnte, sondern um einen bislang unentdeckten PID. Darauf wies Prof. Viviana Moschese, Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Rom, hin.²⁶

Risikofaktoren für eine Post-RTX induzierte persistierende Hypogammaglobulinämie (PH-IgG) bei Kindern²⁷:

- Niedrige Ig-Werte im Vorfeld der RTX-Therapie,
- eine unvollständige B-Zell-Rekonstitution nach 12 Monaten,
- ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn,
- ein besseres RTX-Ansprechen
- bekannte andere Autoimmunerkrankungen

SID-Infothek unter www.journalonko.de

Wie können Infektionsrisiken bei onkologischen Patienten minimiert werden? Was empfehlen Experten für die Diagnostik und Therapie von SIDs?

Interviews und Vorträge, die diese und weitere Fragen rund um das praktische Infektmanagement beantworten, können Sie im Web-Portal der Fachzeitschrift Journal Onkologie in der Infothek „Sekundäre Immundefekte - Infektionsrisiko neu bewertet“ abrufen.

In einer Patientenkohorte mit Kindern (n=207) wurde PH-IgG bei 27 von 101 Patienten (26,7 %) beobachtet. Dabei sind zugrundeliegende primäre Immundefekte bei Kindern mit PH-IgG relativ häufig, wie Prof. Dr. Roxane Labrosse, CHU Sainte-Justine, Montreal konstatierte. Bei neun Patienten (4,3 %) innerhalb der Studie wurde nachträglich ein PID diagnostiziert – einschließlich 7 Patienten, die Rituximab wegen einer Autoimmunzytopenie erhalten hatten.²⁶ Labrosse empfahl die Bestimmung der Ig-Spiegel vor und nach Beginn der Behandlung mit Rituximab. Patienten mit Autoimmunzytopenien könnten darüber hinaus von einem zusätzlichen PID-Screening profitieren.

Mehr Informationen finden Sie unter:

www.med4u.org/18108 oder durch Scannen des QR-Codes.



HyQvia 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 µg/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. *Geläufig:* 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, muskuloskeletale Steifigkeit, Urtikaria/Ausschlag an der Injektionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Baxalta Innovations GmbH, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich. **Stand der Information:** September 2020

Literatur

- Baumann U et al. Immunotherapy 2021. doi: 10.2217/imt-2021-0167. Epub ahead of print
- Onkopedia-Leitlinie „Immundefekte, sekundär“. Stand: August 2019, online unter www.onkopedia.com
- Na IK et al. Eur J Hematol 2019; 102: 447-56
- Jolles S et al. Eur J Hematol 2021; 106: 439-49
- Munir T et al. Am J Hematol. 2019;94:1353-1363
- Stephons DM, Byrd JC. Blood. 2019;133:1298-1307
- Ying L et al. Oncotarget. 2017;8:46593-46600
- Reiser M et al. Eur J Hematol. 2017;99:99-177
- Windegger TM et al. Transfus Med Rev. 2017;31:45-50
- Allart-Vorelli P et al. Blood Cancer J. 2015;5:e305
- Parry HM et al. Br J Haematol. 2015;171:887-890
- Benbrahim et al. Eur J Haematol. 2018;101:48-56
- Vacca A et al. Clin Immunol. 2018;191:110-115
- Mohty M et al. Eur J Hematol 2019; 103: 107-15
- Da Cunha-Bang C et al. Blood Cancer J 2016; 6: e499
- Lancman G et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21: e470-76
- Eichhorst B et al. Ann Oncol 2021; 32: 23-33
- Dimopoulos MA et al. Ann Oncol 2021; 32: 309-22 (incl. Supplementary Material)
- Fachinformation HyQvia. Stand: September 2021
- Dimou M et al. EHA Virtual Congres 2021, Poster EP1340
- Dimou M et al. Blood 2019; 134 (Suppl. 1): 3429
- Takeda: Data on file. TAX-771-5002
- Patel SY et al. Front Immunol 2019; 10: 33
- Terpos E et al. Blood Cancer J 2021; 11: 138
- ESID 2021. Plenary Session: Secondary Immunodeficiencies & The Effects and Consequences of COVID
- Labrosse R et al. J Allergy Clin Immunol 2021; 148: 523-32
- Ottaviano G et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 273-82



Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG · Potsdamer Str. 125 · 10783 Berlin