onkopedia

onkopedia leitlinien

Immundefekte, sekundär

Schwerpunkt: Therapieinduzierte Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... 2

2 Grundlagen ... 2

2.1 Definition und Basisinformationen ... 2

4 Klinisches Bild ... 3

4.1 Symptome ... 3

5 Diagnose ... 4

5.2 Diagnostik ... 4

5.3 Therapie-Induzierte Immundefekte und Immundysregulationen ... 4

5.3.1 Anti-CD20 Antikörper ... 4

5.3.2 BCL2-Inhibitoren ... 5

5.3.3 BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitor ... 5

5.3.4 Blinatumomab ... 5

5.3.5 BTK-Tyrosinkinaseinhibitor ... 6

5.3.6 CAR T Zellen ... 7

5.3.7 Immuncheckpoint-Inhibitoren ... 7

5.3.8 JAK-STAT Inhibitoren ... 8

5.3.9 mTOR Inhibitoren ... 8

5.3.10 Phosphatidylinositol-3-Kinase δ Inhibitoren ... 9

5.3.11 Allogene Blutstammzelltransplantation ... 10

6 Therapie ... 11

6.1 Prophylaktische Antimikrobielle Therapie ... 11

6.2 Impfungen ... 11

6.3 Immunglobulinsubstitution ... 11

9 Literatur ... 12

15 Anschriften der Experten ... 15

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 16

Immundefekte, sekundär

Schwerpunkt: Therapieinduzierte Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie

ICD-10: D90
Stand: August 2019

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Il-Kang Na, Manfred Hensel, Georg Maschmeyer, Carmen Scheibenbogen, Claudia Wehr, Daniel Wolff, Kirsten Wittke

1 Zusammenfassung

Sekundäre Immundefekte sind erworbene Funktionsstörungen des Immunsystems. Im Unterschied zu den angeborenen, primären Immundefekten, die selten auftreten und durch Gendefekte bedingt sein können, treten die sekundären Immundefekte häufiger auf. Die Ursachen sind vielfältig und können eine Konsequenz aus unterschiedlichen Erkrankungen, metabolischen Störungen und Behandlungen sein. Patienten mit sekundären Immundefekten und Immundysfunktionen haben ein erhöhtes Risiko für Infekte, Autoimmunitäten und Malignität. Mit dem Zeitalter der zielgerichteten Tumortherapien hat sich das Spektrum an Behandlungsoptionen signifikant erweitert, und damit auch die Vielfalt an sekundären Immundefekten zugenommen.

Die nachfolgenden Ausführungen konzentrieren sich auf sekundäre Immundefekte bei hämatologischen und onkologischen Patienten. Sie sollen den behandelnden Kolleginnen und Kollegen die unterschiedlichen Mechanismen sekundärer Immundefekte darlegen und auf notwendige diagnostische und therapeutische Maßnahmen hinweisen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Sekundäre Immundefekte hämatologisch-onkologischer Patienten sind eine Folge der Grunderkrankung, der Therapie und/oder damit assoziierter metabolischer Störungen, siehe Tabelle 1. Sekundäre Immundefekte können sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem betreffen und erhöhen das Risiko für Infektionen, die ein wesentlicher Faktor der Therapie-assoziierten Mortalität bei hämatologischen und onkologischen Patienten ist, siehe Onkopedia - Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten. Infektionen können wiederum sekundäre Immundefekte hervorrufen. Auch kann eine Immundefizienz zu einer abgeschwächten Immunabwehr gegenüber Tumorzellen führen.

Tabelle 1: Ursachen für sekundäre Immundefekte/Immundysregulationen bei Tumorpatienten

Ursachen	Beispiele
Tumorerkrankung	CLL (Onkopedia Chronische Lymphatische Leukämie), maligne Lymphome (Onkopedia Leitlinien - Hämatologische Neoplasien), Multiples Myelom (Onkopedia Multiples Myelom)
Infektionen	Herpesviren [1]
Iatrogene Immunsuppression durch Therapien	Anti-inflammatorische bzw. immunsuppressive Therapien, konventionelle Chemotherapien, biologische Therapien, zielgerichtete Therapien und Immuntherapien
Erkrankungs- oder Therapie-bedingte Verschiebungen des Hormonhaushalts und metabolische Störungen	Eiweißverlust bei Enteropathie oder nephrotischen Syndrom (Hypogammaglobulinämie), Urämie
Organdysfunktion, - ausfälle	Leberzirrhose (erhöhte Glukokortikoide), Nierenversagen, Splenektomie
Malnutrition	Substratmangel, v.a. Protein- und Vitaminmangel
Zerstörung physiologisch-anatomischer Barrieren	Mukositis oder Hautläsionen (Venenkatheter)

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die klinischen Leitmotive der Immundefizienz sind eine pathologische Infektanfälligkeit und Immundysregulation. Eine pathologische Infektanfälligkeit zeichnet sich durch folgende Punkte aus:

- Häufige Infektionen
- Rezidivierende Infektionen mit demselben Erreger
- Schwer verlaufende Infektionen
- Ungewöhnliche Erreger
- Infektionen mit protrahiertem Verlauf oder atypischen Lokalisationen
- Opportunistische Infektionen

Wie „häufig“ bei sekundären Immundefekten genau definiert ist, ist durch aussagekräftige klinische Studien bislang nicht geklärt. Die Angabe von Schwellenwerten, über denen eine pathologische Infektionshäufigkeit vorliegt, ist problematisch, siehe AWMF Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“.

Immundysregulationen können durch Granulome, Autoimmunerkrankungen, rezidivierende Fieberschübe/ chronische Entzündung, Ekzemneigung, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündung symptomatisch werden.

Eine Vielzahl an Immundefekten einschließlich Immundysregulationen ist Folge der malignen Erkrankung selbst. Gut untersucht sind diese für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) (Onkopedia Chronische Lymphatische Leukämie), maligne Lymphome (Onkopedia Leitlinien - Hämatologische Neoplasien) und das Multiple Myelom (Onkopedia Multiples Myelom). Für die CLL konnte eine Korrelation zwischen dem Grad an Immundysregulationen und dem Stadium der Erkrankung gezeigt werden. Der bei anderen Lymphomen (insbesondere T-Zell-Lymphome und Morbus Hodgkin) ebenfalls klinisch beobachtete Immundefekt wurde bisher wenig untersucht.

Therapie-induzierte Immundefekte und Immundysregulationen werden separat in den einzelnen Kapiteln aufgeführt. Sekundäre Immundefekte können sich als spezifische, medikamentenabhängige Infektanfälligkeiten manifestieren. Zu den Immundysregulationen gehören vor allem

die Autoimmunreaktionen unter Phosphatidylinositol-3-Kinase δ (PI3kδ)-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren. Ein zusammenfassendes Positionspapier der Europäischen Konferenz für Infektionen bei Leukämien (ECIL) wurde kürzlich zu Therapie-induzierten Infekten unter neuen zielgerichteten Therapien veröffentlicht.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Bei Verdacht auf SID wird folgende Stufendiagnostik im Serum empfohlen, siehe Tabelle 2:

Tabelle 2: Stufendiagnostik bei klinischem Verdacht auf sekundäre Immundefekte

Basisdiagnostik	**Untersuchung**	**Fragestellung**
	Differenzialblutbild	Neutropenie / Lymphozytopenie
	Immunglobulinhauptklassen IgG, IgM, IgA	Hypogammaglobulinämie
Erweiterte Diagnostik	**Untersuchung**	**Fragestellung**
bei normwertigem IgG	Bestimmung der IgG Subklassen	Hypogammaglobulinämie
bei milder Hypogammaglobulinämie (4-7 g/L)	diagnostische Impfung mit dem konjugierten Impfstoff Prevenar-13	spezifische Antikörperproduktion
	CD4 positive T-Zellen	

Bezüglich der Impfantwort ist zu beachten, dass die Titer vor und nach Impfung im selben Labor und mit gleichem Assay quantifiziert werden. Der Antikörpertiter sollte erst 4-8 Wochen nach der Impfung bestimmt werden. Nach den EMA-Empfehlungen wird die Verdopplung des spezifischen Pneumokokken-IgG durch die Impfung als Marker einer ausreichenden Impfantwort definiert. Sofern protektive Titer für die Schutzimpfung definiert sind, sollten Patienten nach der Impfung einen entsprechenden Anstieg in den protektiven Bereich haben.

5.3 Therapie-Induzierte Immundefekte und Immundysregulationen

5.3.1 Anti-CD20 Antikörper

Tabelle 3: Anti-CD20 Antikörper

Mechanismus	CD20 wird auf B-Lymphozyten exprimiert und bei Differenzierung zu Plasmazellen herunterreguliert. Die Mehrheit der Daten liegt für Rituximab vor. Die B-Zelldepletion ist bei der Mehrheit der Patienten vorübergehend mit einer mittleren Dauer von 6-9 Monaten. Ein Teil der Patienten zeigt jedoch eine persistierende B-Zellaplasie, insbesondere Patienten mit Vaskulitiden sind davon betroffen. Schwere Neutropenien können bei Rituximab-Monotherapie in ca 4% auftreten (Fachinfo). Ebenfalls sind späte Neutropenien (>4 Wochen nach Ende der Rituximabtherapie beschrieben, die mit Polymorphismen in CD16 (Fc Teil des IgG Rezeptors III) korrelieren, der wiederum in der Antikörper-abhängigen, zellvermittelten Zytotoxizität eine Rolle spielt .
Infekte	Bakterielle und virale Infekte sind als häufige Nebenwirkung von Rituximab beschrieben. Typisches Infektprofil der Hypogammaglobulinämie sind rezidivierende, respiratorische Infekte, häufig mit bekapselten Erregern (Haemophilus, Pneumokokken). Die Prävalenz der Hypogammaglobulinämie nach Rituximab-Therapie variiert je nach Grunderkrankung und Begleittherapie und lag in einer Kohorte von B-Zelllymphompatienten bei 38% . Eine substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie entwickelte sich in dieser Kohorte bei 6% . Hepatitis B-Reaktivierungen sind häufig und variieren je nach Begleittherapie und Status der HBV Infektion vor Therapiestart. Fälle von tödlicher PML wurden nach Behandlung mit Rituximab sehr selten berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Rituximab und PML ist bisher nicht sicher geklärt. Allerdings steigt das PML-Risiko unter Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, bei CD4-Lymphozytopenie und bei Gabe nach Vortherapien.
Empfehlung	Initiales Screening für chronische HBV Infektion – antivirale Therapie, wenn HBsAg positiv; Monitoring der HBV Viruslast, wenn anti-HBc positiv und HBsAg negativ (Vorgehen nach AGIHO). Monitoring der Immunglobuline und des Differentialblutbilds Ggf. Erhebung diagnostischer Impfantworten und Substitution gemäß der aktuellen EMA Zulassung.

5.3.2 BCL2-Inhibitoren

Tabelle 4: BCL2-Inhibitoren

Mechanismus	Venetoclax ist der erste durch die EMA zugelassene BCL-2 Inhibitor. Neben der selektiven Hemmung des anti-apoptotischen Proteins BCL-2 inhibiert Venetoclax auch BCL-X_L mit deutlich niedrigerer Affinität. BCL-2 kontrolliert den intrinsischen Apoptose-Signalweg und ist überexprimiert in CLL-Zellen. Die Hemmung von BCL-2 treibt die malignen Zellen in die Apoptose. BCL-2 ist auch wichtig für das Überleben von neutrophilen Vorläuferzellen, was die unter Therapie häufig auftretenden Neutropenien erklären könnte.
Infekte	Der Anteil an Patienten mit Grad ≥ 3-Infektionen beträgt 19% , dabei tritt eine Pneumonie am häufigsten auf (4-7% bei refraktären/rezidivierten Patienten). Zu Neutropenien Grad ≥3 kommt es bei 37-41% und zu oberen Atemwegsinfekten mit Grad ≥ 3 bei 1% der refraktären/rezidivierten Patienten. Opportunistische Infektionen sind für 3% der Patienten beschrieben (Candidiasis, Aspergillus-Pneumonie, Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP), Herpes zoster, okuläre Toxoplasmose). Höhere Venetoclax-Dosen sind nicht mit vermehrten Infekten assoziiert. In einer Phase 3-Studie waren die Inzidenzen schwerer Infekte unter Venetoclax+Rituximab bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten niedriger als im Vergleichsarm Bendamustin+Rituximab, wobei die Inzidenz an Grad ≥3-Neutropenien höher lag .
Empfehlung	Insgesamt kein signifikanter Anstieg an Infektionen basierend auf den vorhandenen klinischen Daten. Aufgrund limitierter klinischer Daten und wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Immundysregulationen ist ein enges Monitoring für Infektionen unter Therapie sinnvoll. Zu beachten sind auch Immundefekte in Folge vorhergehender Therapielinien. Sollte eine systemische antimykotische Prophylaxe oder Therapie mit einem Azolpräparat erfolgen (z.B. bei Einsatz von Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie), ist die ausgeprägte CYP-3A4-bezogene Medikamenteninteraktion zu beachten und eine Dosisreduktion von Venetoclax um 75% vorzunehmen, siehe Arzneimittel Venetoclax.

5.3.3 BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitor

Tabelle 5: BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitor

Mechanismus	BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib) blockieren die Aktivierung des BCR-ABL-Proteins, das Treiberprotein der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML), siehe Onkopedia Chronische Myeloische Leukämie. Als Multikinaseinhibitoren hemmen sie auch weitere Tyrosinkinasen wie SRC, KIT und PDGFR. Auswirkungen auf physiologische Immunzellen umfassen eine Verminderung der Aktivität von T-Zellen und Natürlichen Killerzellen. Die Differenzierung und Funktion von dendritischen und regulatorischen Zellen werden gehemmt und die Impfantworten in behandelten Patienten sind vermindert.
Infekte	Grad 3 und 4 Infektionen treten bei CML Patienten unter Therapie eines BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitors selten auf. Herpesviren: In einer retrospektiven Analyse von 771 Patienten entwickelten lediglich 2% eine VZV Infektion (N=15 Herpes zoster, N=1 Varizellen . Im Kontext der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) war die Hinzunahme von Dasatinib bei Ph+ ALL-Patienten jedoch mit einem erhöhten Risiko für CMV-Reaktivierungen im ersten Jahr nach HSZT assoziiert (Hazard ratio 7.65 . HBV-Reaktivierungen sind in Einzelfällen retrospektiv beschrieben worden.
Empfehlung	Die einzelnen Fallberichte reichen für keine Empfehlung. Bei klinischem Verdacht sollte ein Screening für eine chronische HBV Infektion durchgeführt werden , siehe Onkopedia Antivirale Prophylaxe.

5.3.4 Blinatumomab

Tabelle 6: Blinatumomab

Mechanismus	Derzeit zugelassen ist der bispezifische Antikörper Blinatumomab, der simultan CD3+ T-Zellen und CD19+ B-Zellen bindet. Diese bispezifische Bindung schafft eine lokale Zellnähe, die eine T-Zellaktivierung und Lyse der malignen CD19+ Zellen ermöglicht. CD19 wird auch auf physiologischen B-Zellen exprimiert, und zwar auf allen Stufen der B-Zelldifferenzierung bis auf die Plasmazellen. Konsequenterweise induziert Blinatumomab eine schnelle und langanhaltende Depletion von B-Zellen und mittelfristig Hypogammaglobulinämien . Neben der B-Zellaplasie wird bei 18-32% der Patienten eine Neutropenie im CTCAE Grad 3 berichtet.
Infekte	Infektionen Grad ≥3 treten bei 25% der behandelten Patienten auf, hierunter Septitiden und Pneumonien, wobei vor allem Patienten nach Vortherapien und mit fortgeschrittenen Erkrankungen betroffen sind. Insgesamt traten mehr Infektionen, aber weniger Grad ≥3 Infektionen im Vergleich zur Chemotherapie-behandelten Kontrollgruppe auf. Es gibt Einzelberichte zu invasiven Pilzinfektionen. Bei notwendiger kontinuierlicher, 2-4 wöchiger Dauerinfusion besteht ein erhöhtes Risiko für Venenkatheter-assoziierte Infektionen.
Empfehlung	Monitoring der Immunglobuline und Substitution gemäß der aktuellen EMA Zulassung Klinisches Monitoring für Katheterinfektionen. Initiales Screening auf HBV, HCV und HIV Infektion. Es gibt bisher keine klinische Erfahrung mit Blinatumumab bei Patienten mit HBV, HCV oder HIV Infektion.

5.3.5 BTK-Tyrosinkinaseinhibitor

Tabelle 7: BTK-Tyrosinkinaseinhibitor

Mechanismus	Ibrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor (BTK)-Inhibitor der ersten Generation und wurde als erster BTK-Inhibitor von der FDA und EMA zugelassen. Ibrutinib hemmt die BTK und damit den BTK-vermittelten B-Zellrezeptor-Signalweg irreversibel. BTK ist wesentlich involviert in die B-Zellregulation in Bezug auf Überleben, Differenzierung, Aktivierung und Interaktion mit anderen Zellen. Die Effekte von Ibrutinib auf die Funktion von malignen und nicht-malignen B-Zellen sind nicht identisch. Maligne B-Zellen zeigen eine verminderte Proliferation und Migration, eine geschwächte Zelladhäsion sowie eine gestörte Zell-Zellkommunikation. Physiologische B-Zellen weisen eine verminderte BTK-Expression auf. Sie sind zudem nicht so empfindlich gegenüber einer Ibrutinib-vermittelten Apoptose. Impfantworten können erzielt werden, aber die Antikörpertiter fallen vermindert aus . Das B-Zellrezeptorrepertoire nicht-maligner B-Zellen bleibt bei CLL-Patienten stabil. Hinsichtlich T-Zellen kommt es aufgrund der Inhibition der IL-2-induzierbaren Kinase (ITK) zu einer verminderten Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie einer Th1-betonten Polarisierung. BTK ist auch in Funktionen des angeborenen Immunsystems involviert, z.B. in die Entwicklung und Migration von Zellen sowie die Pathogenerkennung durch Toll-like-Rezeptoren. Es gibt Hinweise, dass eine BTK-Inhibition Makrophagen durch Einschränkung der Fcγ-Rezeptorfunktion und eine verminderte Expression der homöostatischen Chemokine CCL19, CXCL12 und CXCL13 und des angiogenen Zytokins VEGF in ihrer Funktion beeinträchtigt. Neutrophile Granulozyten weisen durch BTK-Inhibition eine erhöhte Apoptoseempfindlichkeit auf.
Infekte	Die am Häufigsten beschriebene Infektion mit Grad ≥ 3 ist die Pneumonie (4-25%, SAE 4-8%) gefolgt von oberen Atemwegsinfekten, Harnwegsinfekten und Septitiden bei häufig auftretenden Neutropenien (5-16% Grad ≥ 3). Die Inzidenzen variieren nach Tumorentität. Vortherapierte Patienten zeigen insgesamt erhöhte Infektraten im Vergleich zu Therapie-naiven Patienten, siehe Arzneimittel Ibrutinib. Die meisten Grad ≥3 Infektionen treten während der ersten 6 Monate, vor allem in den ersten 2-3 Monaten auf. Es gibt Fallserien zu Hepatitis B Reaktivierungen, invasiven Pilzinfektionen und PML. HBV: Patienten mit aktiver HBV-Infektion waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. In der bisher größten retrospektiven Analyse von Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion ergab sich eine kumulative Inzidenz von HBV-Reaktivierungen von 9,5% bei einer Beobachtungszeit von 18 Monaten. Viele Fragen z.B. hinsichtlich des Mechanismus der Reaktivierung und der Dauer des Risikos nach Absetzen von Ibrutinib sind noch nicht geklärt. Das BfArM empfiehlt vor Beginn einer Therapie auf eine HBV-Infektion zu untersuchen und bei positiver Hepatitis-B-Serologie (Ausnahme: nur anti-HBs positiv = erfolgreiche HBV-Impfung) einen Experten für Lebererkrankungen vor Therapiestart zu konsultieren. Patienten mit einem positiven anti-HBc sollten entsprechend des lokalen medizinischen Behandlungsstandards überwacht und/oder behandelt werden, um einer Reaktivierung von HBV vorzubeugen. Invasive Pilzinfektionen treten unter Monotherapie, vor allem aber unter Ibrutinib-Kombinationschemotherapie (bis 39%,) und bei rezidivierten/refraktären Patienten auf. Führend sind hier die invasiven Aspergillosen (80% der invasiven Pilzinfektionen), gefolgt von Kryptokokkosen und Pneumocystis jirovecii-Infektionen. Als Besonderheit treten die invasiven Pilzinfektionen im Mittel in den ersten 3 Monaten nach Therapiestart auf und bis zu 40% der invasiven Aspergillosen können mit zerebraler Beteiligung einhergehen. PML: Einzelfälle von PML, auch mit fatalem Ausgang, sind beobachtet worden. Hierbei sind vor allem Patienten gefährdet, die vorher oder zeitgleich eine immunsuppressive Therapie erhalten haben.
Empfehlung	Initiales Screening für chronische HBV Infektion – antivirale Therapie, wenn HBsAg positiv; Monitoring der HBV Viruslast, wenn anti-HBc positiv und HBsAg negativ (Vorgehen nach AGIHO). Bei CD4 T-Zellmangel < 200/µl, notwendiger hochdosierter Steroidtherapie und intensiver Vortherapien wird eine PjP Prophylaxe empfohlen. Beachten der Interferenz von Azol-Derivaten mit der Ibrutinib Elimination durch die Inhibition des CYP3A4 Enzymsystems, und dadurch Steigerung von Nebenwirkungen möglich, so dass bei gleichzeitigem Einsatz von Azol-Derivaten (Posaconazol, Voriconazol, Itraconazol, Isavuconazol) eine Dosisreduktion auf 1x140mg erfolgen muss. Insbesondere bei Neutropenie oder längerfristigem parallelem Einsatz von Korticosteroiden sollte eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe erwogen werden.

5.3.6 CAR T Zellen

Tabelle 8: CAR T Zellen

Mechanismus	CAR T-Zellen sind gentechnologisch veränderte T-Zellen von Patienten, die einen chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Zugelassen sind bisher Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel. Beide sind gegen CD19 gerichtet. CD19 wird auf malignen und physiologischen B-Zellen exprimiert. Nach CD19-CAR-T-Zelltherapie treten Zytopenien auf, auch bei Patienten, die keine konditionierende Chemotherapie erhalten haben. Sie weisen auf eine durch CD19-CAR-T-Zelltherapie induzierte Myelosuppression hin, die über Zytokine oder andere Mechanismen vermittelt wird. Länger als 28 Tage andauernde Grad 3/4 Neutropenien und Lymphozytopenien werden bei B-Zell-ALL (Neutropenie 24%, Lymphozytopenie 43%) und DLBCL Patienten (Neutropenie 31-53%, Lymphozytopenie 28%) berichtet. Febrile Neutropenie traten bei 36% B-Zell-ALL und 15% DLBCL Patienten nach Tisagenlecleucel und bei 35% der DLBCL Patienten unter Axicabtagen-Ciloleucel auf. Hypogammaglobulinämien entwickeln sich bei ca. der Hälfte der B-Zell-ALL Patienten und bei 14%-17% der DLBCL Patienten.
Infekte	Bakterielle, virale und mykotische Infekte sind in dieser Patientengruppe sehr häufig. Dies ist einerseits auf die oft stark vorbehandelte Patientenkohorte und die Grunderkrankung zurückzuführen. Andererseits erhalten die Patienten eine lymphozytendepletierende Therapie und es existiert ein immunsupprimierender Effekt der CD19-CAR-T-Zellen selbst. Für die Indikation B-Zell-ALL traten Infektionen im CTCAE Grad ≥3 bei 44% der Patienten auf, mit einer Verteilung von 32% viral, 24% bakteriell und 15% mykotisch, nicht näher spezifiziert 49%. Für die Indikation DLBCL traten Infektionen im CTCAE Grad ≥3 bei 25-32% der Patienten auf, wobei ein Großteil der Infekte nicht näher spezifiziert ist und virale, bakterielle und mykotische Infektionen ähnlich häufig auftraten (ca. 10%).
Empfehlung	Monitoring der Immunglobuline, ggf. Substitution gemäß der aktuellen EMA Zulassung Initiales Screening auf HBV, HCV und HIV Infektion. Es gibt bisher keine klinische Erfahrung mit CD19-CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit HBV, HCV oder HIV Infektion.

5.3.7 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Mechanismus	Immuncheckpoint-inhibierende Antikörper, die gegen CTLA4, PD-1 und PD-L1 gerichtet sind, blockieren deren Signalwege und verhindern die Inhibition der T-Zellaktivierung, so dass Tumor-reaktive T-Zellen in der Lage sind eine effektive Anti-Tumorantwort aufzubauen. Weitere Informationen zu den zugelassenen Arzneimitteln finden sich bei den Arzneimitteln Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. CTLA4 wird transient nach Aktivierung auf der Oberfläche von Effektor-T-Zellen bzw. konstitutiv auf regulatorischen T-Zellen exprimiert. PD-1 findet sich auf aktivierten und erschöpften T-Zellen, naiven und aktivierten B-Zellen sowie auf dendritischen Zellen und Monozyten. PD-L1 ist auf aktivierten T-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten, aber auch auf nicht-hämatopoetischen Zellen wie Endothelzellen exprimiert. PD-1 und seine Liganden spielen eine wichtige Rolle in der Regulation von Immunantworten und der Immunabwehr.
Infekte	In einer großen retrospektiven Analyse von Melanompatienten (N=740) traten bei insgesamt 7.3% der behandelten Patienten Grad≥3 Infektionen auf. Der Großteil waren bakterielle Infekte. Das Infektionsrisiko ist bei einer Kombinationstherapie von Immuncheckpoint-Inhibitoren gesteigert. Vor allem präklinische Studien, neben einzelnen klinischen Fällen, ergaben Hinweise auf eine Assoziation zwischen Immuncheckpoint-Blockade und opportunistischen Erkrankungen wie Tuberkulose und Listeriose.
Autoimmunität	Immundysregulationen in Form von Autoimmunreaktionen treten in unterschiedlichen Organen wie Darm, Haut, endokrinen Drüsen, Lunge oder Leber auf. Selten beschrieben ist auch eine Autoantikörper-vermittelte Neutropenie. Der notwendige Einsatz immunsuppressiver Medikamente wie hochdosierter Korticosteroide erhöht das Risiko für Infektionen Grad≥3 (13.5% vs 2%), einschließlich opportunistischer Infekte wie invasive Aspergillosen und PjP.
Empfehlung	Eine PjP-Prophylaxe sollte erwogen werden, wenn eine sekundäre Immunsuppression für über 4 Wochen notwendig wird.

5.3.8 JAK-STAT Inhibitoren

Tabelle 9: JAK-STAT Inhibitoren

Mechanismus	Ruxolitinib wurde als erster selektiver Inhibitor der Kinasen JAK1 und JAK2 zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen. JAK2 ist durch Mutationen in Myelofibrose und Polycythaemia vera hyperaktiv, so dass eine Unterbindung des JAK2/STAT Signalweges somit anti-Tumor wirksam ist. Da die JAK-STAT Kaskade physiologischerweise einen Hauptsignalweg für Zytokine darstellt, die eine kritische Rolle in der Immunabwehr und Immunregulation spielen, kommt es über die Blockade von JAK1/2 zur Abschwächung der T-Zellfunktion über Inhibition der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und der NK-Zellfunktion über Reifungsdefekte und reduzierte Aktivierung . Eine Einschränkung der Funktion dendritischer Zellen führt zudem zu einer verminderten T-Zellaktivierung.
Infekte	Das Auftreten von Infektionen unterscheidet sich für Patienten mit Myelofibrose und Polycythaemia vera. Für Patienten mit Myelofibrose sind Infektionen aufgrund erkrankungsbedingter Immundysregulationen die Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Ruxolitinib führt zu einem weiteren Anstieg an Infektionen (22% der behandelten Patienten mit Infektionen), hauptsächlich Grad 1 und 2 Infektionen mit vorwiegend bakteriellen Atemwegsinfekten und Harnwegsinfekten, aber auch viralen Infektionen (11%) und Pilzinfektionen (2%). Bei den schweren Infekten handelt es sich um Pneumonien und Septitiden, wobei die Inzidenz der SAE insgesamt vergleichbar zu den Kontrollpatienten unter „bester verfügbarer Therapie (BAT)“ in randomisierten Studien ist. In der Behandlung von Patienten mit Polycythaemia vera treten Infekte im Vergleich zu den BAT-behandelten Patienten unter Ruxolitinib vermehrt auf (insgesamt 42% vs. 37%, Grad 3/4 3,6% vs 2,7%). Die häufigsten Grad 3-/4-Infektionen sind vor allem Bronchitiden und Influenza-Infektionen, aber auch Fälle opportunistischer Infektionen (N=32), führend Tuberkulose, gefolgt von Kryptokokkeninfektionen und Hepatitis B-Reaktivierungen. Zudem wiederholt beschrieben sind Herpes zoster (1-6,4%), PjP und PML (2%). In Ruxolitinib-behandelten Patienten traten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation vermehrt CMV- und EBV-Reaktivierungen, BK-Virus-assoziierten Zystitiden und invasive Pilzinfektion auf.
Empfehlung	Bei CD4 T-Zellmangel <200/µl oder notwendiger hochdosierter Korticosteroidtherapie PjP-Prophylaxe erwägen Initiales Screening für chronische HBV Infektion – antivirale Prophylaxe, wenn HBsAg positiv; Monitoring der HBV-Viruslast, wenn anti-HBc positiv und HBsAg negativ (Vorgehen nach AGIHO). Initiales serologisches/DNA-/zellbasiertes Screening und klinisches Monitoring für opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose, Herpesvirus-Reaktivierungen (VZV>CMV>EBV) und andere Viren (AdenoV>BKV) und Toxoplasmose. Klinisches Monitoring für PML und Pilzinfektionen einschließlich PjP.

5.3.9 mTOR Inhibitoren

Tabelle 10: mTOR Inhibitoren

Mechanismus	mTOR Inhibitoren sind antineoplastisch und immunsuppressiv aktiv. Sie hemmen mTOR Proteine, die als Ser/Thr-Proteinkinasen zelluläre Prozesse wie Zellwachstum, Transkription/Translation und Apoptose regulieren, und schränken damit das Tumorwachstum ein. mTOR ist zudem involviert in die Differenzierung, Aktivierung und Zytokinproduktion unterschiedlicher Immunzellen einschließlich T-Zellen, B-Zellen, neutrophilen Granulozyten und dendritischen Zellen, so dass die Hemmung von mTOR angeborene und erworbene Immunantworten schwächt.
Infekte	Die Inzidenzen für Infektionen allgemein belaufen sich auf 9-33%, Grad 3- oder 4-Infektionen sind mit einer Inzidenz von 2-6% beschrieben. Prädominant sind obere Atemwegsinfekte sowie Pneumonien (61,7%), Infektionen des Urogenitalsystems (29,4%) und Haut/Weichgewebsinfekte (4,2%). Einzelfälle von HBV-Reaktivierungen und invasiven Pilzinfektionen wie PjP wurden berichtet. Bezüglich einer Behandlung mit Temsirolimus oder Everolimus gab es keine signifikanten Unterschiede.
Autoimmuni	Die nicht-infektiöse Pneumonitis tritt mit einer Inzidenz von 2-36% auf. Die große Variabilität erklärt sich über schwer vergleichbare Studien mit zum Teil wenigen Patienten, unterschiedliche Behandlungsprotokolle, individuelle Patientenanamnesen mit Lungenvorerkrankungen oder Z. n. Radiotherapie, sowie differierender Bildgebung. Der Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt, limitierte Daten lassen eine immunologische Pathogenese i.S. einer zellvermittelten Autoimmun- oder verzögerten Hypersensitivitätsreaktion vermuten.
Empfehlung	Bei insgesamt erhöhtem Risiko für Infektionen ist ein regelmäßiges klinisches Monitoring für Infektionen unter Therapie sinnvoll. Bei CD4 T-Zellmangel < 200/µl oder kombinierter hochdosierter Steroidtherapie ist eine PjP-Prophylaxe zu erwägen. Bei Patienten mit Husten und Dyspnoe sollte differentialdiagnostisch eine autoimmunvermittelte interstitielle Lungenreaktion erwogen werden.

5.3.10 Phosphatidylinositol-3-Kinase δ Inhibitoren

Tabelle 11: Phosphatidylinositol-3-Kinase δ Inhibitoren

Mechanismus	Idelalisib wurde als erster selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase δ (PI3Kδ) zugelassen, siehe Arzneimittel Idelalisib. PI3Kδ ist hoch in lymphatischen Zellen exprimiert. In malignen B-Zellen führt die Hemmung der hyperaktiven PI3Kδ zur Unterbindung des PI3Kδ/Akt Signalweges und damit zur Apoptose. PI3Kδ reguliert die Homöostase und Funktion von B-Zellen und ist in Chemokin-/ Zytokin-Signalwegen von Immunzellen involviert. In Monotherapie-Studien ergaben sich keine quantitativen Veränderungen für Immunglobulinspiegel im Serum oder T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen. Erhöhte Th1-Zytokine und vermehrte CD8+ T-Zellen in bronchoalveolären Lavagen konnten bei Patienten mit Pneumonitis nachgewiesen werden. Durch eine abgeschwächte TREM-1 Funktion kommt es zu einer Einschränkung der Neutrophilenfunktion . Insgesamt treten infektiöse Komplikationen und Autoimmunerkrankungen vermehrt in der Behandlung von Therapie-naiven oder weniger vorbehandelten als von rezidivierten/ refraktären Patienten auf.
Infekte	Drei initiale Studien (GS-US-312-0123/0124/0125), die ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen (Sepsis, PjP und CMV) mit Todesfolge ergeben hatten, wurden frühzeitig beendet. In den Folgestudien traten als häufigste schwere Infekte Pneumonien und Septitiden auf, wobei diese vergleichbar häufig waren zur Kontrollkohorte Rituximab mono (Pneumonie 6-8%, Sepsis 3-4%,). In der Kombination von Idelalisib mit Bendamustin und Rituximab zeigte sich allerdings ein Anstieg an infektiösen Komplikationen wie Pneumonien (7 vs. 14%) und Septitiden (1 vs. 5%) durch die Hinzunahme von Idelalisib . Eine große retrospektive Analyse ergab eine PjP-Inzidenz von 2,5% für Patienten unter Idelalisib ± Rituximab/ Bendamustin und von 0,2% für Patienten unter anti-CD20 ± Bendamustin. Unter PjP-Prophylaxe entwickelten weniger Patienten eine PjP (1,2% vs. 3,5%). CMV Reaktivierungen traten bei 2-6% der Patienten in randomisierten Studien auf, wobei die Inzidenz höher lag, wenn mit einer Kombination von Idelalisib und Bendamustin + anti-CD20-Antikörper therapiert wurde. Es sind Einzelfälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Idelalisib-Therapie aufgetreten, hier wurde Idelalisib jedoch im Kontext anderer immunsuppressiver Therapeutika angewendet, für die bereits eine Assoziation mit PML bekannt ist.
Autoimmunität	Zu den am Häufigsten auftretenden Erkrankungen, die als Folge einer gesteigerten Autoimmunreaktion durch Hemmung der PI3Kδ beschrieben sind, gehören die Pneumonitis (3-5%), Kolitis (Grad≥3, 14-42%) und Transaminitis (Grad≥3, 14-23%). Die Inzidenz dieser Symptome scheint höher zu sein, wenn Idelalisib als Erstlinientherapie eingesetzt wird. Das Pausieren von Idelalisib, das Beginnen einer immunsuppressiven Therapie oder beidem führt zu einer Besserung der Symptome.
Empfehlung	PjP-Prophylaxe während der Therapie und bis 2-6 Monate nach Beendigung der Therapie Bestimmung der CMV-Serologie vor Therapie und CMV-DNA-Monitoring mind. alle 4 Wochen während der Therapie. Bei ansteigender Viruslast oder klinisch manifester CMV-Infektion sollte eine antivirale Therapie begonnen werden und Idelalisib pausiert werden .

5.3.11 Allogene Blutstammzelltransplantation

Tabelle 12: Allogene Blutstammzelltransplantation

Mechanismus	Im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation kommt es in der Regel zu einem völligen Ersatz des Empfänger-Immunsystems durch das Spender-Immunsystem, siehe Onkopedia-Leitlinien - Allogene Stammzelltransplantation. Bis zur vollständigen Regeneration dauert es in der Regel 1-3 Jahre, je nach Dauer der Immunsuppression zur GvHD-Behandlung. Da die Regeneration des T-Zell-Systems durch die Zahl der übertragenen T-Zellen, sowie die Knochenmark- und Thymusfunktion beeinflusst wird, müssen sowohl die Stammzellquelle, die GvHD-Prophylaxe und –Therapie sowie das Alter berücksichtigt werden. Während Kinder in der Regel innerhalb eines Jahres eine belastbare Immunität aufbauen, kann bei älteren Patienten oder nach cGvHD ein langfristiger T-Zell-Defekt persistieren. Die B-Zell-Regeneration ist vor allem vom Auftreten einer akuten und chronischen GvHD abhängig. Weiterhin führt ein Einsatz von B-Zell-depletierenden Therapien (Rituximab, Ibrutinib) zu einer erheblichen Beeinträchtigung der B-Zell-Rekonstitution mit konsekutivem Immunglobulin-Mangel.
Infekte	Während in der frühen Phase nach Transplantation bakterielle und fungale Infektionen dominieren, spielen nach Regeneration Virusreaktivierungen eine zusätzliche dominierende Rolle, die ein regelmäßiges Monitoring und prophylaktische Strategien erfordern. Der weitere Verlauf ist abhängig von der Immunrekonstitution. Patienten mit längerfristigem Immundefekt in Folge einer GvHD oder GvHD-Prophylaxe mit depletierenden Strategien haben ein deutlich erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen. Patienten mit chronischer GvHD haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen durch eine funktionelle Asplenie und/oder Immunglobulinmangel sowie aktive Immunsuppression, insbesondere Glukokortikoide, Ruxolitinib, Ibrutinib, Mycophenolat-Mofetil (MMF).
Empfehlung	Obligate PjP-Prophylaxe bis zum Ende der Immunsuppression und einer CD4+ T-Zellzahll >200/µl, siehe Onkopedia Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie - Prophylaxe. Dabei ist zu beachten, dass im Unterschied zu HIV-Patienten keine direkte Korrelation zwischen der Zahl der CD4+ T-Zellen und dem Risiko für eine PjP besteht und Infektionen auch bei höheren Zahlen möglich sind (cave klonale Expansion bei cGvHD ohne Protektion). Bei der Auswahl der PjP-Prophylaxe sollte auch der Effekt auf Toxoplasmose bedacht werden. Patienten mit positiver Toxoplasmose-Serologie insbesondere bei seronegativem Spender oder GvHD-Therapie benötigen parallel eine Prophylaxe gegen eine Toxoplasmose-Reaktivierung, welche durch Cotrimoxazol oder Atovaquon gewährleistet ist. Initiales Screening für chronische HBV-Infektion – antivirale Prophylaxe auch wenn anti-HBc positiv und HBsAg negativ, bis nach Impfung ein protektiver Anti-HBs-Titer nachweisbar ist. Obligate HSV-Prophylaxe ab dem Beginn der Konditionierung , siehe Onkopedia Antivirale Prophylaxe. Diese ist gleichzeitig eine Prophylaxe gegen VZV-Reaktivierungen. Die Länge der HSV-Prophylaxe ist aktuell Gegenstand intensiver Diskussionen. Diese Prophylaxe sollte mindestens bis zum Ende der Immunsuppression fortgeführt werden. Antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol bei Niedrigrisiko-Patienten bis Tag 100, bei Hochrisiko-Patienten (prolongierte Neutropenie, Steroid- oder/und GvHD-Therapie) sollte eine Schimmelpilz-aktive antimykotische Prophylaxe erfolgen (z.B. Posaconazol), siehe Onkopedia Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien Gleiches gilt für Patienten mit anamnestisch durchgemachter Schimmelpilzmykose. Diese sollte bis zum Ende der Immunsuppression und ausreichenden Immunrekonstitution fortgesetzt werden. Asplenische Patienten bzw. Patienten mit chronischer GvHD benötigen entweder eine antibiotische Prophylaxe mit einem Pneumokokken-wirksamen Antibiotikum oder alternativ abhängig von Compliance und Risikoprofil eine Pneumokokken-wirksame Stand-by-Antibiose, siehe Onkopedia Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie Patienten mit Hochrisiko-Profil für CMV-Infektionen (in vivo oder in vitro T-Zell-Depletion oder CMV-negativer Spender bei CMV-positivem Empfänger benötigen zusätzlich zur HSV-Prophylaxe eine CMV-Prophylaxe mit Letermovir, siehe Arzneimittel Letermovir. Eine primäre Prophylaxe mit Ganciclovir wird auf Grund des Toxizitätsprofils nicht mehr empfohlen. Initiales serologisches/DNA-/zellbasiertes Screening und klinisches Monitoring für opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose, Herpesvirus-Reaktivierungen (CMV>EBV>HHV6) und andere Virusreaktivierungen (BKV, AdenoV) und Toxoplasmose. Die Länge des Monitorings ist abhängig vom Risikoprofil, der Immunrekonstitution und der Immunsuppression. Insbesondere Patienten mit schwerem T-Zell-Defekt oder T-Zell-suppressiver Immunsuppression (CNI, JAK-Inhibitoren) benötigen ein Therapie-begleitendes DNA-/zellbasiertes Monitoring. Impfungen: Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation benötigen eine erneute Primärvakzinierung, siehe Onkopedia Impfungen bei Tumorpatienten. Für den Start der Primärimmunisierung sind der Immunstatus und der Grad der Immunsuppression zu beachten. Weiterhin sollte eine Bestimmung der Ausgangstiter vor Beginn der Immunisierung und eine Kontrolle des Impferfolgs nach Abschluss der Vakzinierung erfolgen. Risikofaktoren für ein fehlendes Ansprechen auf die Primärimmunisierung sind eine Zahl von B- und CD4+ T-Zellen unter jeweils 50000/µl, die Notwendigkeit der Substitution von Immunglobulinen sowie eine intensive Immunsuppression mit einer Kombination von 2 Immunsuppressiva incl. einer Steroid-Dosis > 0,5mg/kg/Tag. Nach einer B-Zell-depletierenden Therapie (Rituximab) sollte mindestens 9 Monate bis zur Vakzinierung gewartet werden. Auf Grund des Wirkmechanismus sind auch Patienten unter Ibrutinib > Ruxolitinib > MMF/Bortezomib gefährdet, nicht auf eine Vakzinierung anzusprechen. Patienten mit anamnestischer Hepatitis B sollten als Bestandteil der Vakzinierungsstrategie auch gegen Hepatitis B geimpft werden, wobei die Hepatitis B ohnehin Standard-Bestandteil der Primärimmunisierung ist. Insgesamt ist in Analogie zu primären Immundefekten der Impferfolg auch ein guter Surrogatparameter für eine ausreichende Immunrekonstitution.

6 Therapie

6.1 Prophylaktische Antimikrobielle Therapie

s. a. Onkopedia Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, Onkopedia Antivirale Prophylaxe und Onkopedia Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie – Prophylaxe

6.2 Impfungen

siehe Onkopedia Impfungen bei Tumorpatienten

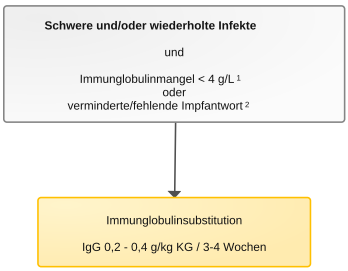
6.3 Immunglobulinsubstitution

Indikationen zur Immunglobulinsubstitution:

- Pathologische Infektionsanfälligkeit
- Immunglobulinmangel <4g/l
- Pathologische Impfantwort

Der aktualisierte EMA-Zulassungstext lautet bezüglich einer Immunglobulinersatztherapie bei SID: „Sekundäre Immundefizienz bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen sich eine antimikrobielle Therapie als ineffektiv erwies und entweder eine fehlende Impfantwort oder IgG Serumwerte < 4g/l zeigen“, siehe auch Abbildung 1.

Abbildung 1: Therapie bei sekundärer Hypogammaglobulinämie



Legende:
[1] siehe Tabelle 2;
[2] weniger als ein zweifacher Anstieg an Pneumokokken-spezifischer IgG Antikörper

Das Testen der Impfantwort ist nach Einleiten einer Immunglobulinersatztherapie nicht mehr überprüfbar. Bei akuter Klinik und Agammaglobulinämie sollte der Beginn der Immunglobulinsubstitution aufgrund einer Testung der Impfantwort nicht verzögert werden (siehe AWMF Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“).

Die Effektivität der Immunglobulinersatztherapie bei SID ist im Wesentlichen durch eine kleine prospektiv randomisierte Studie und eine Meta-Analyse der Cochrane-Collaboration belegt. Es konnte eine Reduktion der Häufigkeit lediglich der bakteriellen Infekte nachgewiesen werden. Eine Auswirkung auf Prognose und Überleben der Patientin wurde nicht untersucht.

In neuerer Zeit wurden keine weiteren prospektiven Studien bei SID-Patienten durchgeführt. In mehreren aktuellen Versorgungsforschungsstudien wurde ein Rückgang der Infekthäufigkeit und Besserung der Lebensqualität der Patienten mit SID durch Substitution mit Immunglobulinen nachgewiesen. Prospektive randomisierte Studien zur Effektivität der verschiedenen Substitutionswege (subkutan versus intravenös) bzw. der auf dem Markt befindlichen Immunglobu-

linpräparate bei SID existieren nicht. Die oben genannten EMA Guidelines beziehen sich zunächst auf die intravenöse Immunglobulinsubstitution. Es wird auf die aktuelle S3-Leitlinie „Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“ verwiesen, insbesondere auf folgende Kernaussagen:

- „Polyvalente Immunglobulinpräparate verschiedener Hersteller können in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig angesehen werden.“ (Kernaussage 8)
- „Die subkutane Applikation von polyvalenten Immunglobulinpräparaten als Heimtherapie wird im Vergleich mit der intravenösen Applikation als gleichwertig wirksam angesehen.“ (Kernaussage 10)

Es gibt Hinweise aus mehreren retrospektiven Studien, dass die subkutane Applikation kosteneffektiver sein könnte. Der aktualisierte EMA-Zulassungstext empfiehlt eine IgG-Dosierung von 0,2-0,4 g/kg KG alle 3-4 Wochen. In Anlehnung an Studiendaten bei Patienten mit primärem Immundefekt (PID) empfiehlt sich im weiteren Verlauf eine individuelle Dosisanpassung je nach Klinik und IgG-Talspiegel. Metaanalysen konnten sowohl für die subkutane als auch intravenöse Applikationsweise bei Patienten mit PID eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung nachweisen. In einer aktuellen Versorgungsforschungsstudie zeigte sich, dass 24,1% der Behandler die Substitution mit Immunglobulinen vorübergehend, in der Regel in der warmen Jahreszeit, im Sinne von „drug holidays“ pausiert hatten. Daten zur Effektivität und Sicherheit dieser Vorgehensweise fehlen allerdings.

9 Literatur

1. Vossen MT et al.: Viral immune evasion: a masterpiece of evolution. Immunogenetics 54:527-42, 2002. DOI:10.1007/s00251-002-0493-1
2. Girndt M et al.: Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 14:2807-10, 1999. DOI:10.1093/ndt/14.12.2807
3. Dalrymple LS et al.: The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. Am J Kidney Dis 59:356-363, 2012. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.07.012
4. Bourke CD, Berkley JA and Prendergast AJ: Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. Trends Immunol 37:386-398, 2016. DOI:10.1016/j.it.2016.04.003
5. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/112-001.html.
6. Tadmor T, Welslau TM and Hus I: A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Hematol 11:57-70, 2018. DOI:10.1080/17474086.2018.1407645
7. Maschmeyer G et al.: Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia 33:844-862, 2019. DOI:10.1038/s41375-019-0388-x
8. Thiel J et al.: B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. Arthritis Res Ther 19:101-, 2017. DOI:10.1186/s13075-017-1306-0
9. Keane C et al.: Homozygous FCGR3A-158V alleles predispose to late onset neutropenia after CHOP-R for diffuse large B-cell lymphoma. Intern Med J 42:1113-1119, 2012. DOI:10.1111/j.1445-5994.2011.02587.x
10. Casulo C, Maragulia J and Zelenetz AD: Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 13:106-111, 2013. DOI:10.1016/j.clml.2012.11.011

11. Sandherr et al.: Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 94:1441-1450, 2015. DOI:10.1007/s00277-015-2447-3

12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.

13. Leverson JD et al.: Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. Sci Transl Med 7:279ra40, 2015. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa4642

14. Davids MS et al.: Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res 24:4371-4379, 2018. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761

15. Seymour JF et al.: Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. Lancet Oncol 18:230-240, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30012-8

16. Seggewiss R et al.: Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. Blood 105:2473-2479, 2005. DOI:10.1182/blood-2004-07-2527

17. Damele L et al.: Effect of Tyrosin Kinase Inhibitors on NK Cell and ILC3 Development and Function. Front Immunol 9:2433, 2018. DOI:10.3389/fimmu.2018.02433

18. Mattiuzzi GN et al.: Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 9:976-980, 2003.PMID:12631595

19. Prestes DP et al.: Dasatinib Use and Risk of Cytomegalovirus Reactivation After Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. Clin Infect Dis 65:510-513, 2017. DOI:10.1093/cid/cix325

20. Wang B, Mufti G and Agarwal K: Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. Haematologica 104:435-443, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.210252

21. Nägele V et al.: Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. Exp Hematol Oncol 6:14, 2017. DOI:10.1186/s40164-017-0074-5

22. Zugmaier G et al.: Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 4:244, 2014. DOI:10.1038/bcj.2014.64

23. Andrick B et al.: Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. Br J Haematol 182:712-714, 2018. DOI:10.1111/bjh.14855

24. Dubovsky JA et al.: Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. Blood 122:2539-2549, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-06-507947

25. Ping L et al.: The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib exerts immunomodulatory effects through regulation of tumor-infiltrating macrophages. Oncotarget 8:39218-39229, 2017. DOI:10.18632/oncotarget.16836

26. Lionakis MS et al.: Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell 31:833-843 e5, 2017. DOI:10.1016/j.ccell.2017.04.012

27. Ghez D et al.: Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. Blood 131:1955-1959, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-11-818286

28. Raisch DW et al.: Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. Expert Opin Drug Saf 15:1003-1100, 2016. DOI:10.1080/14740338.2016.1198775

29. Brudno JN and Kochenderfer JN: Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. Nat Rev Clin Oncol 15:31-46, 2018. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.128

30. Kochenderfer JN et al.: Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. J Clin Oncol 35:1803-1813, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.71.3024

31. Del Castillo M et al.: The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. Clin Infect Dis 63:1490-1493, 2016. DOI:10.1093/cid/ciw539

32. Tabchi S, Weng X and Blais N: Severe agranulocytosis in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. Lung Cancer 99:123-112, 2016. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.06.026

33. Kyi C et al.: Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. J Immunother Cancer 2:19, 2014. DOI:10.1186/2051-1426-2-19

34. Maertens J et al.: ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother, 71:2397-2404, 2016. DOI:10.1093/jac/dkw157

35. Parampalli Yajnanarayana S et al.: JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol 169:824-833, 2015. DOI:10.1111/bjh.13373

36. Schonberg K et al.: JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. Cancer Res 75:2187-2199, 2015. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3198

37. Polverelli N et al.: Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients. Am J Hematol 92:37-41, 2017. DOI:10.1002/ajh.24572

38. Vannucchi AM et al.: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 372:426-435, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1409002

39. Dioverti MV, Abu Saleh OM and Tande AJ: Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. Infect Dis (Lond) 50:381-387, 2018. DOI:10.1080/23744235.2017.1390248

40. Shanavas M et al.: Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant 22:432-440, 2016. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.10.005

41. Garcia CA and Wu S: Attributable Risk of Infection to mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in the Treatment of Cancer. Cancer Invest 34:521-530, 2016. DOI:10.1080/07357907.2016.1242009

42. Eiden AM et al.: Molecular Pathways: Increased Susceptibility to Infection Is a Complication of mTOR Inhibitor Use in Cancer Therapy. Clin Cancer Res 22:277-283, 2016. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3239

43. Albiges L et al.: Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 23:1943-1953, 2012. DOI:10.1093/annonc/mds115

44. Barr PM et al.: Phase 2 study of idelalisib and entospletinib: pneumonitis limits combination therapy in relapsed refractory CLL and NHL. Blood 127:2411-2415, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-12-683516

45. Alflen A et al.: Idelalisib impairs TREM-1 mediated neutrophil inflammatory responses. Sci Rep 8:5558, 2018. DOI:10.1038/s41598-018-23808-2

46. Furman RR et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1315226

47. Zelenetz AD et al.: Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 18:297-311, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30671-4

48. Sehn LH et al.: A Retrospective Analysis of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia Infection in Patients Receiving Idelalisib in Clinical Trials. Blood 128:3705 (ASH 2018, Abstract), 2018. http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3705

49. Brown JR et al.: Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 123:3390-3397, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-11-535047

50. Cheah CY and Fowler NH: Idelalisib in the management of lymphoma. Blood 128:331-336, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-02-702761

51. Roll D et al.: Vaccination against pandemic H1N1 (2009) in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Infection 40:153-161, 2012. DOI:10.1007/s15010-011-0206-5

52. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/189-001.html.

53. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia, Gale RP et al.: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. N Engl J Med 319:902-907, 1988. DOI:10.1056/NEJM198810063191403

54. Raanani P et al.: Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 50: 764-772, 2009. DOI:10.1080/10428190902856824

55. Feiten S et al.: High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMIDS) in hematology/oncology group practices in Germany. Support Care Cancer, 2019, epub. DOI:10.1007/s00520-019-04721-4

56. Reiser M et al.: Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study. Eur J Haematol 99:169-177, 2017. DOI:10.1111/ejh.12900

57. Perraudin C et al.: Switching Patients to Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin: an Economic Evaluation of an Interprofessional Drug Therapy Management Program. J Clin Immunol 36:502-510, 2016. DOI:10.1007/s10875-016-0288-z

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Manfred Hensel
Mannheimer Onkologie Praxis
Q5, 14-22
68161 Mannheim
hensel@mannheimer-onkologie-praxis.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Bauhofstr. 12
10117 Berlin
maschmeyer@dgho.de

Prof. Dr. med. Il-Kang Na
Charité, Campus Virchow CVK
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
il-kang.na@charite.de

Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Charité Campus Virchow Klinikum
Institut für Medizinische Immunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
carmen.scheibenbogen@charite.de

Dr. med. Claudia Wehr
Universitätsklinikum Freiburg
Department für Hämatologie, Onkologie
Centrum f. Chronische Immundefizienz CCI
Hugstetter Str. 56
79106 Freiburg
claudia.wehr@uniklinik-freiburg.de

Dr. med. Kirsten Wittke
Institut für Medizinische Immunologie
der Charité Berlin
Innere Medizin & Dermatologie CC12
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
kirsten.wittke@charite.de

Prof. Dr. med. Daniel Wolff
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik für Innere Medizin III
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
daniel.wolff@ukr.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.

Name	Anstellung	Beratung, Gutachten	Aktien, Fonds	Patent, Urheberrecht, Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen*
Hensel	Onkologie Praxis, Mannheim	Baxter (Takeda), Grifols	-	-	-	-	-
Maschmeyer	Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam	-	-	-	BMS, Gilead, Merck-Serono, Novartis, Pfizer	-	BMS, Janssen
Na	Charité, Berlin	Octapharma, Takeda	-	-	Octapharma, Takeda	BMS, Octapharma, Takeda	-
Scheibenbogen	Charité, Berlin	Octapharma, Takeda	-	-	Octapharma, Takeda	CSL Behring, Octapharma, Takeda	-
Wehr	Universitätsklinikum Freiburg		-	-	-	-	Kite, Octapharma
Wittke	Charité, Berlin	Biotest, CSL Behring	-	-	Shire (Takeda), CSL Behring	-	CSL Behring
Wolf	Universitätsklinikum Regensburg	Mallinckrodt, Neovii, Novartis, Takeda	-	-	Mallinckrodt, Neovii, Takeda	Novartis	-

Legende:
** z. B. Reisekostenerstattung; auch persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*