

Krankenhauspharmazie

Zeitschrift des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.

Behandlung sekundärer Immundefekte mit polyvalenten Immunglobulinen in der Hämatologie

Aktueller Stand und Perspektiven

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Sonderdruck aus Krankenhauspharmazie 2021;42:335–43

Behandlung sekundärer Immundefekte mit polyvalenten Immunglobulinen in der Hämatologie

Aktueller Stand und Perspektiven

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Hypogammaglobulinämien in Verbindung mit hämatologischen Grunderkrankungen wie der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL), dem multiplen Myelom und bestimmten Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms sind mit einem erhöhten Infektionsrisiko für die betroffenen Patienten verbunden. Eine Substitutionstherapie mit polyvalenten Immunglobulinen (IGG) ist bei Werten < 4 g IgG/l indiziert, wobei eine intravenöse oder subkutane Applikation erfolgen kann. Ziel ist das Erreichen von Werten über 6 g IgG/l. Die Dosierungen erfolgen zwar auf der Basis des Körpergewichts des Patienten, dürften im Rahmen einer Erhaltungstherapie bei adipösen Patienten aber Modifikationen nach dem adjustierten idealisierten Körpergewicht erlauben. Bei pharmaökonomischen Kosten-Effektivitäts-Analysen sind die Therapiekosten dem reduzierten Risiko für längere, stationäre infektionsassoziierte Krankheitsverläufe gegenüberzustellen. Weltweit ist in diesem Zusammenhang ein zunehmender Bedarf an IgG festzustellen.

Schlüsselwörter: Hypogammaglobulinämie, Immunglobuline, Adipositas, hämatologische Erkrankungen, pharmaökonomische Analysen

Krankenhauspharmazie 2021;42:335–43.

Sekundäre Immundefekte (SID) sind bei Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen wie dem multiplen Myelom (MM), der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) oder aggressiven bzw. indolenten Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) im Laufe der Erkrankung häufig zu beobachten. Dabei ist es nicht nur die Erkrankung selbst, die mit einer Einschränkung der B- und T-Zellfunktion einhergeht, sondern oft auch die intensivierte Chemotherapie, die Anwendung von Fludarabin oder Rituximab oder eine vorausgegangene periphere Stammzelltransplantation (PBSCT), die eine Hypogammaglobulinämie vorantreiben. Fallen die Immunglobulin(IgG)-Serumwerte unter 4 g/l, besteht ohne eine Substitution mit polyvalenten Immunglobulinen ein deutlich erhöhtes Risiko für morbiditäts- und mortalitätserhöhende Infektionen.

Zur intravenösen Substitutionstherapie stehen mittlerweile relativ viele Handelspräparate mit polyvalenten Immunglobulinen (IVIG) zur Verfügung. Die EMA empfiehlt eine

Dosis von 0,2 bis 0,4 g/kg KG i. v. alle drei bis vier Wochen, wenn eine Hypogammaglobulinämie vorliegt und es zu wiederkehrenden bakteriellen Infektionen kommt. Ziel ist es, einen Serum-IgG-Wert über 6 g/l sicherzustellen. Der Normbereich bei Gesunden liegt unter Berücksichtigung der Summe aller IgG-Subklassen zwischen 7 und 16 g/l (Tab. 1). Generell ist im Rahmen der IgG-Erhaltungstherapie auch eine subkutane Gabe möglich, wobei die s. c. und i. v. Dosierungen als gleichwertig anzusehen sind, das heißt 1:1 gegeneinander ausgetauscht werden können. Unterschiede in der klinischen Effektivität sind zwischen einer IVIG- und SCIG-Gabe deshalb nicht zu erwarten, sodass es letztendlich Unverträglichkeitsreaktionen auf IVIG, Probleme des venösen Zugangs oder Präferenzen der Patienten sind, die den Ausschlag für eine SCIG-Gabe geben [26].

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp, Apotheke des Universitätsklinikums, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Immunglobulin-G-Subklassen (IgG-Subklassen) (mod. nach [2])

Alter	IgG-Subklassen im Serum, Konzentrationen in mg/l			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0–3 Monate	2210–9220	350–3010	40–880	80–170
4–12 Monate	2110–9340	220–2410	120–1050	< 30–710
1–2 Jahre	3410–10 450	460–2990	120–1190	< 30–930
3–5 Jahre	4230–9050	500–2560	130–700	< 30–1060
6–7 Jahre	5590–11 200	720–3060	200–1210	< 30–1110
8–10 Jahre	3750–12 460	810–3480	170–1270	120–1490
11–13 Jahre	3580–10 790	880–3360	220–930	170–1840
14–16 Jahre	5000–11 830	970–4340	250–1050	210–1510
17–19 Jahre	4670–13 270	1370–4450	180–960	210–1270
Erwachsene	5200–9200	1500–4900	160–1000	80–1500
Anteil am Gesamt-IgG	60–70%	23–28%	4–7%	3–4%

Anm.: IgG1 und IgG2 werden auch als „Spätantikörper“ gegen Bakterien bezeichnet. IgG1 und IgG3 richten sich auch gegen Viren und Toxine und sind in der Regel mit einer Komplementaktivierung verbunden

Immunglobulin-G-Subklassen

Das vorherrschende Immunglobulin im Serum, IgG, wird in vier Subklassen unterteilt (Tab. 1). IgG1 stellt mit 60 bis 70% die Hauptfraktion dar und ist ein protektiv wirksamer Antikörper gegen virale und bakterielle Infektionen, sodass bei einer Abnahme von IgG1 im Plasma eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht. IgG2-Mangel stellt den häufigsten angeborenen Subklassenmangel bei Kindern dar.

IgG2 wird vor allem zur Immunisierung gegen bakterielle Polysaccharidantigene benötigt, sodass bei einem IgG2-Mangel gehäuft Infektionen mit kapselhaltigen Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken und anderen grampositiven Bakterien beobachtet werden. IgG3 ist ein vorwiegend virus-neutralisierender Antikörper. Ein IgG3-Mangel stellt den häufigsten Subklassenmangel bei Erwachsenen dar und prädisponiert ebenfalls zu rezidivierenden Infekten. Ein IgG4-Mangel ist häufig mit einem gleichzeitigen IgA-Mangel verbunden und mit bronchialen und pulmonalen Erkrankungen assoziiert [2, 20]. Analog zum physiologisch nachweisbaren Verteilungsmuster ist auch in den handelsüblichen IVIG-Präparaten ein

Anteil von etwa 60 bis 70% an IgG1, etwa 25 bis 32% an IgG2, etwa 4 bis 7% an IgG3 und < 4% an IgG4 enthalten [23].

Primäre Immundefekte

Primäre Immundefekte (PID) sind angeborene Störungen des Immunsystems. Die Prävalenz für klinisch relevante Defekte dürfte zwischen 1:1200 und 1:2000 liegen.

Tab. 2. Immunglobulin-Klassen und ihre Bewertung

Klasse	Referenzbereich	Bewertung erniedrigter oder erhöhter Serumspiegel	Anmerkungen
IgA	Frauen: 85–450 mg/dl Männer: 100–490 mg/dl	Antikörpermangelsyndrom, Ataxia teleangiectatica, nephrotisches Syndrom u. a.; bei vollständigem selektivem IgA-Mangel und Fehlen des sekretorischen IgA (Anm.: enth. ein zusätzliches Glykoprotein) darf wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen keine IgA-Substitution erfolgen.	Immunglobulin der Schleimhautoberflächen. Ein Drittel des Gesamt-IgA gelangt in die Gefäße (HWZ: ca. 6 Tage).
IgD	14–122 U/ml	Polyklonale IgD-Erhöhen können beim M. Hodgkin, bei der Sarkoidose u. a. auftreten.	Membrangebunden als Antigen-Rezeptor auf B-Lymphozyten; beteiligt an der Lymphozytendifferenzierung; (HWZ: ca. 3 Tage).
IgE	Erwachsene: ≤ 100 I. E./ml Kinder: ≤ 30 I. E./ml Kleinkinder: ≤ 10 I. E./ml (1 I. E. = 2,4 ng)	Niedrige IgE-Werte finden sich zum Teil bei Immundefekten mit gestörter Funktion der B-Zellen. Erhöhte IgE-Werte bei Parasitosen; Differenzierung zum allergenspez. IgE.	Vorwiegend an der Oberfläche von Mastzellen oder basophilen Granulozyten, gebunden, Mediator der Histaminfreisetzung; (HWZ: ca. 2 Tage).
IgG	Erwachsene: 8–17 g/l Standard: n. IFCC: 7,0–16 g/l	Erhöhtes IgG bei z. B. Autoimmunopathien und beim IgG-Plasmozytom. Vermindert beim Antikörpermangelsyndrom, Immunsuppression, CLL, Nicht-IgG-bildendes Plasmozytom.	Vorherrschendes Immunglobulin im Serum (70–80%), mit 4 Subklassen. Einziges Immunglobulin, das diaplazentar übertragen werden kann; (HWZ: ca. 21 Tage).
IgM	Frauen: 60–370 mg/dl Männer: 50–320 mg/dl	Erniedrigt beim Antikörpermangelsyndrom und beim sehr seltenen selektiven IgM-Mangel mit erhöhter Neigung zu bakteriellen Infektionen.	Liegt im Serum als Pentamer vor. „Frühantikörper“ gegen Bakterien und Viren; (HWZ: ca. 5 Tage).

HWZ: Halbwertszeit

Auffällig werden die Patienten vor allem durch eine pathologisch erhöhte Infektanfälligkeit mit opportunistischen Erregern wie *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp., *Cryptosporidien* oder atypische Mykobakterien, aber auch Erreger wie Pneumokokken oder Herpes-simplex-Viren (HSV) sind häufiger anzutreffen. Charakteristisch für einen PID ist das unzureichende Ansprechen auf eine gängige Antibiotikatherapie, teilweise werden auch schwerwiegendere Verläufe auffällig. Für die weitere Beurteilung der pathologischen Infektanfälligkeit spielen der Erregerbefund, dessen Lokalisation (z. B. Granulome der Lunge), der Verlauf (z. B. Häufigkeit von Pneumonien innerhalb eines Jahres), die Intensität (Schwere) und die Summe der Erkrankungen (ELVIS) eine wichtige Rolle [22].

Wird aufgrund des Verdachts auf einen primären Immundefekt ein Differenzialblutbild mit einer Bestimmung des IgG-, IgM- und IgA-Gehalts angefertigt (Tab. 2), so zeigt etwa die Hälfte der Betroffenen ein Antikörpermangelsyndrom. Ein weiterer wichtiger Hinweis auf eine PID bietet die Bestimmung der Antikörper-Titer nach einer Impfung gegen Tetanus oder Diphtherie. Darüber hinaus können eine positive Familienanamnese und Gedeihstörungen bei Patienten mit T-Zell-Defekten wichtige Warnzeichen für primäre Immundefekte sein [6, 7, 22].

Sekundäre Immundefekte in der Hämatologie

In den letzten 20 Jahren wurden unter anderem in der Therapie des multiplen Myeloms (MM) große therapeutische Fortschritte erzielt, sodass den Betroffenen in-

zwischen annähernd eine Lebenserwartung in Aussicht gestellt werden kann, wie sie ohne die Grunderkrankung erreicht werden könnte. Allerdings kann die Fülle an Behandlungen über die Zeit zu einer kumulativen Immunsuppression und einem Anstieg der Infektionsraten führen (Tab. 3). Neben (1) dem höheren Alter der Patienten, (2) der Behandlung mit immunsupprimierenden Glucocorticoiden, (3) der zunehmenden Myelosuppression und Mukositis ist auch (4) die absolute und funktionelle Hypogammaglobulinämie ein wichtiger Faktor, der erklärt, weshalb immer häufiger Infektionen mit opportunistischen Keimen im Therapieverlauf zu beobachten sind, beispielsweise *Pneumococcus* spp., *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* oder Herpes Zoster. Populationsbasierte Untersuchungen gehen von einem mindestens doppelt so hohen Infektionsrisiko unter diesen Vorzeichen gegenüber einer Kontrollgruppe aus. Unter einer funktionellen Hypogammaglobulinämie, wie sie insbesondere bei Patienten mit multiplem Myelom zu beobachten ist, versteht man den Umstand, dass zwar normale oder sogar deutlich erhöhte IgG-Werte im Serum zu beobachten sind, die gebildeten Antikörper jedoch aufgrund ihrer Monoklonalität keinen ausreichenden Schutz zur spezifischen Immunabwehr bieten [6, 8].

Treten trotz einer aktiven Immunisierung gegen *S. pneumoniae* und *H. influenzae* und bei bekannter Hypogammaglobulinämie immer wieder bakterielle Infektionen auf, wird der supportive Einsatz polyvalenter Immunglobuline empfohlen [18].

Tab. 3. Status hämatologischer Erkrankungen und ihrer Behandlung im Rahmen einer Beobachtungsstudie, in der Patienten mit sekundärer Immundefizienz einer Substitutionstherapie mit polyvalenten Immunglobulinen zugeführt werden sollten (mod. nach [1])

	Multiples Myelom n = 64	CLL n = 84	aNHL n = 32	iNHL n = 39
Behandlungsstatus				
■ Remission	17,5%	40,2%	75,0%	41,7%
■ Laufende Therapie	77,8%	30,5%	25,0%	52,6%
■ Therapieabbruch	4,8%	29,3%	0%	2,8%
PBSCT	Autolog: 46,9% Allogen: 1,59%	Autolog: 4,8% Allogen: 1,19%	Autolog: 34,4% Allogen: 3,13%	Autolog: 12,8% Allogen: 0%
Chemotherapie und/oder Immunsuppressiva				
■ Laufend	73,4%	30,1%	25,0%	51,3%
■ In der Vergangenheit	25,0%	61,5%	75,0%	46,2%
Rezidiv bzw. refraktäres Malignom	Ja: 48,4% Nein: 51,6%	Ja: 40,5% Nein: 59,5%	Ja: 40,6% Nein: 59,4%	Ja: 35,9% Nein: 64,1%
Serumspiegel [mg/l]				
■ IgG	4,50	4,05	4,20	4,10
■ IgA	0,50	0,33	0,55	0,55
■ IgM	0,20	0,20	0,25	0,20

aNHL: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom; CLL: chron.-lymphatische Leukämie; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; PBSCT: Periphere Blutstammzelltransplantation

Ähnliches gilt auch für Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) (Tab. 3). Auch bei CLL-Patienten ist unter der Therapie mit verschiedenen Zytostatika (z. B. Chlorambucil, Cladribin, Fludarabin, Bendamustin), B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Obinutuzumab), aber auch einigen SMI (Small molecule inhibitors) wie Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax mit einer sukzessiven Einschränkung der spezifischen Immunabwehr und einer erhöhten Infektionsrate mit beispielsweise *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* oder Herpes Zoster zu rechnen. Da auch bei CLL-Patienten der protektive Effekt einer aktiven Immunisierung gegen *S. pneumoniae* oder *H. influenzae* oft eingeschränkt ist, wird empfohlen, nach erfolgter Impfung die Antikörper-Titer zu bestimmen, um den Erfolg der aktiven Immunisierung besser beurteilen zu können [8]. Nach den aktualisierten Vorgaben der EMA (betr. IVIG Core SPC, Stand 2019) soll bei SID und Serum-IgG-Ausgangswerten > 4 g eine Pneumokokken-Impfung zur Indikationsstellung für eine IVIG-Therapie eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang ist eine sequenzielle Impfung zunächst mit einem 13-valenten Konjugat-Impfstoff (PVC-13) gefolgt von einem 23-valenten PPSV23-Impfstoff nach sechs bis zwölf Monaten (Alter > 2 J.) vorgesehen [16].

Substitutionstherapie mit polyvalenten IgG

Mehrere Studien haben sich inzwischen mit der intravenösen Gabe von polyvalenten Immunglobulinen (IVIG) bei Patienten mit MM, CLL, Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder Morbus Waldenström beschäftigt. Auch wenn die berücksichtigten Patientenzahlen in der Regel relativ klein, die Kollektive heterogen und die IVIG-Gaben nicht ein-

heitlich waren, kommen die verschiedenen Studiengruppen doch zu ähnlichen Ergebnissen (Tab. 4).

Mit einer IVIG-Substitution lässt sich die Rate an Sepsis und Pneumonien gegenüber Placebo signifikant reduzieren. Auch die Rate an schweren Infektionen ließ sich mittels IVIG-Gabe signifikant senken. So kam es in der Studie von Chapel et al. bei CLL-Patienten (n=81) im Placebo-Arm zu 38 schweren Infektionen bezogen auf 470-Patienten-Monate gegenüber 19 bezogen auf 449-Patienten-Monate (p=0,019). Es wurde beobachtet, dass Patienten, die zuvor schlecht auf eine aktive Immunisierung gegen Pneumokokken angesprochen hatten, von der IVIG-Gabe besonders profitierten [5].

Aufgrund der bisherigen Studienlage gilt deshalb eine IVIG-Gabe bei CLL-Patienten dann als indiziert, wenn trotz Antibiotika-Prophylaxe immer wieder schwere Infektionen mit bekapselten Bakterien auftreten und die Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l liegen. Die IVIG-Dosis sollte bei 0,2 bis 0,4 g/kg KG pro Zyklus (d. h. alle drei bis vier Wochen) liegen, um Ziel-IgG-Werte zwischen 6 bis 8 g/l zu erreichen. Bei Patienten mit Bronchiektasen sind wahrscheinlich höhere IVIG-Dosen von Vorteil [16].

Bei MM-Patienten werden ebenfalls IVIG-Dosen zwischen 0,2 bis 0,4 g/kg KG alle drei bis vier Wochen empfohlen, wenn (1) eine funktionelle Hypogammaglobulinämie vorliegt, (2) trotz Antibiotikaprophylaxe über drei Monate immer wiederkehrende bakterielle Infektionen auftreten und (3) eine aktive Immunisierung gegen Pneumokokken nicht zu den gewünschten Antikörper-Titern führt. Die IgG-Zielwerte sollten wie bei der CLL zwischen 6 bis 8 g/l liegen. Dabei sollten die IgG-Messungen im 6-Monats-Abstand erfolgen [22].

Tab. 4. Überblick zu klinischen Studien mit IVIG zur Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit CLL und sekundärer Immundefizienz (SID)

Studiengruppe	n	Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Binet-Stadium C bzw. Rai III-IV)	Studientyp	IVIG-Dosis/Intervall	Studiendauer [Monate]	Infektionsrate während der IVIG-Gabe vs. Placebo
Cooperative Group [13]	81	32 (39,5%)	Kontrolliert, randomisiert, doppelblind	400 mg/kg alle 21 Tage	12	Abnahme
Jurlander et al. [14]	15	8 (53,3%)	Pilotstudie	10 g alle 28 Tage	12 (durchschnittlich)	Abnahme
Chapel et al. [5]	34	15 (44,1%)	Kontrolliert, randomisiert, doppelblind	250 vs. 500 mg/kg alle 28 Tage	12	Abnahme
Sklenar et al. [24]	31	2 (6,4%)	Dosisfindung	100–800 mg/kg alle 21 Tage	4,5	Abnahme
Griffiths et al. [9]	10	3 (30,0%)	Kontrolliert, randomisiert, doppelblind	400 mg/kg alle 21 Tage	12	Abnahme
Boughton et al. [3]	42	15 (35,7%)	Randomisiert	18 g alle 21 Tage	12	Abnahme
Molica et al. [17]	30	25 (83,3%)	Randomisiert, Cross-over	300 mg/kg alle 28 Tage	6 oder 12	Abnahme

Tab. 5. Interimsanalyse (NIS) zum Outcome unter Realbedingungen bzgl. Infektmortalität bei CLL, MM und NHL, wenn im Mittel 10 g vs. 20 g zur monatlichen Behandlung der sekundären Immundefizienz eingesetzt wurden (mod. nach [19, 21])

	IgG-Dosis/ Monat 10 g	IgG-Dosis/ Monat 20 g
Patienten	n = 576	n = 192
Mittleres Körpergewicht	ca. 75 kg	ca. 76 kg
Beobachtungszeitraum	18,7 Monate	19,5 Monate
Patienten mit schwerer Pneumonie, schwerer Sepsis und/oder Infektions-assoziiertem Tod	n = 25	n = 1
Todesfälle*	n = 12	n = 0

Anm.: In der NIS wurden insgesamt 836 Patienten mit SID berücksichtigt (CLL [48–50%], MM [19–23%] und NHL [23–27%]); 69% waren stabil auf 10 g, 23% auf 20 g als Monatsdosis eingestellt. Der Beobachtungszeitraum bezieht sich auf den Zeitraum zwischen erster und letzter IgG-Infusion (inkl. Infektionsrate). Der Unterschied im Parameter „schwere und schwerwiegende Infektionen sowie die Anzahl der Todesfälle war zwischen den beiden Behandlungsgruppen (10 g versus 20 g) signifikant unterschiedlich (p = 0,044).

*Todesfälle innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Infusion mit Infektion(en) als Todesursache (Todesursachen aufgrund einer anderen Ursache sind nicht berücksichtigt).

IVIG-Dosen im Vergleich: 10 g versus 20 g

Interimsanalysen einer nichtinterventionellen Studie (NIS) gingen unter anderem der Frage nach, inwieweit die eingesetzte IVIG-Dosis mit den zu erwartenden IgG-Talspiegeln korreliert und diese wiederum mit dem Outcome der Tumorpatienten mit sekundären Immundefekten in Zusammenhang zu bringen ist (Tab. 5) [19, 21].

In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass mit einer monatlichen Dosis von etwa 20 g IgG (abs.) durchschnittliche IgG-Talspiegel von $7,0 \pm 0,3$ g/l erreicht wurden, während sie mit etwa 10 g IgG (abs.) im Mittel bei $5,6 \pm 0,2$ g/l lagen. Reiser et al. fanden unter Berücksichtigung aller aufgetretenen Infektionen nach Studienbeginn bei Patienten mit einem durchschnittlichen IgG-Talspiegel > 5 g/l in $9,4 \pm 2,0$ % der Behandlungszyklen eine Infektion, gegenüber $15,9 \pm 4,8$ % bei Patienten mit einem durchschnittlichen IgG-Talspiegel ≤ 5 g/l (p = 0,01). Unter Berücksichtigung schwerer und schwerwiegender Infektionsverläufe waren es $0,7 \pm 0,6$ % versus $3,2 \pm 2,3$ % (p = 0,008). Bei den schwerwiegenden Infektionen handelte es sich um Pneumonien bzw. Bakteriämien (Sepsis) [19].

Reiser et al. zogen daraus den Schluss, dass mit einer monatlichen IVIG-Fixdosis von 10 g der IgG-Talspiegel-Zielwert von ≥ 6 g/l nicht verlässlich erreicht wird, was wiederum mit einer höheren Rate an schweren Infektionen einhergeht. Ihre NIS-Interimsanalyse unterstützt einmal mehr die Bedeutung von IgG-Talspiegel-Messungen und

Tab. 6. Indikationsbezogene Dosierungen und Hinweise zur Anwendung in Verbindung mit intravenös einsetzbaren polyvalenten Immunglobulinen (mod. nach [2, 4, 10])

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizienz	Initialdosis: 0,4–0,8 g/kg; anschließend: 0,2–0,8 g/kg	Alle 3–4 Wochen, um den IgG-Talspiegel über 6 g/l zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizienz	0,2–0,4 g/kg	Alle 3–4 Wochen, um den IgG-Talspiegel über 6 g/l zu halten
Kongenitales AIDS	0,2–0,4 g/kg	Alle 3–4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation	0,2–0,4 g/kg	Alle 3–4 Wochen, um IgG-Talspiegel über 5 g/l zu halten
Immunmodulation		
■ Primäre Immundefizienz	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	Am 1. Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen für 2–5 Tage
■ Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	An 5 aufeinanderfolgenden Tagen
■ Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg (mehrere Dosen) oder 2 g/kg (Einzeldosis)	Auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure oder als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
■ Chronisch inflammatorische demyelinisierende Neuropathie	Initial: 2 g/kg Erhaltung: 1 g/kg	In geteilten Dosen über 2–4 Tage (initial) Erhaltungsdosis: alle 3 Wochen
■ Multifokale motorische Neuropathie	Initial: 2 g/kg Erhaltung: 1 g/kg	In geteilten Dosen über 2–5 Tage (initial) Erhaltungsdosis (1 g/kg) alle 2–4 Wochen oder (2 g/kg) alle 4–8 Wochen

die Einhaltung der allgemein empfohlenen Dosierung von 0,2 bis 0,4 g/kg KG/Monat gegenüber einer körpergewichtsunabhängigen niedrigen Fixdosis von etwa 10 g/Monat [21].

Überlegungen zur IgG-Dosierung bei Adipositas

Die Dosierung der IVIG richtet sich nach den aktuell bestehenden Zulassungen nach dem Körpergewicht des Patienten (Tab. 6). Da das Verteilungsvolumen der Immunglobuline für das zentrale Kompartiment bei etwa fünf Litern liegt, ist davon auszugehen, dass die IgG-Verteilung primär auf das Gefäßsystem mit begrenzter extravaskulärer Gewebeverteilung lokalisiert ist.

Die Perfusion des Fettgewebes ist im Vergleich zur fettfreien Körpermasse im Allgemeinen vergleichsweise gering. Es darf deshalb nicht überraschen, wenn das Verhältnis des Blutvolumens zum aktuellen Körpergewicht bei Adipösen deutlich reduziert ist (ca. 50 ml/kg KG versus 75 ml/kg KG). Sind deshalb bei Adipösen höhere IgG-Expositionen über die Zeit zu erwarten, wenn IVIG nach dem aktuellen Körpergewicht der Patienten dosiert werden?

Die klinisch-pharmakokinetischen Studiendaten hierzu sind nicht einheitlich, das heißt, teilweise waren überproportionale IgG-Expositionen erreicht worden, teilweise aber auch nicht. Letztere Beobachtung wurde damit erklärt, dass die IVIG-Proteinclearance mit steigendem Körpergewicht zunimmt. In diesem Zusammenhang wird angenommen, dass bei einer Adipositas höhere Mengen an Chemokinen, Interleukinen und TNF- α vorliegen können, die im Rahmen einer chronisch gesteigerten Inflammation einen Katabolismus von Immunglobulinen über das retikuloendotheliale System (RES, MPS) vorantreiben, sodass die Halbwertszeit der IgG bei Adipösen verkürzt sein kann [11].

Bisherigen Empfehlungen zufolge ist es aufgrund der relativ hohen interindividuellen Variabilität der IgG-Pharmakokinetik wahrscheinlich bis auf Weiteres am sinnvollsten, bei akuten Inflammationen (z. B. Neurologie) keine Dosismodifikationen der IVIG-Gabe bei Adipositas vorzusehen (Tab. 6), während im Rahmen einer Erhaltungstherapie bzw. einer spiegeladaptierten IVIG-Gabe zur Behandlung der SID das AIBW (adjustierte, idealisierte Körpergewicht) als Bezugsgröße herangezogen werden kann, wenn auf eine entsprechende Verlaufskontrolle geachtet wird [11, 25].

Überlegungen zur s. c. Anwendung von IgG (SCIG)

Werden Immunglobuline (IgG) subkutan angewendet (SCIG), ist von einer absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 60 bis 80 % auszugehen. Die konventionellen Formulierungen werden in diesem Zusammenhang in einem Konzentrationsbereich zwischen 16,5 % und 20 % angeboten (Tab. 7) Erfolgt zuvor die subkutane Gabe von Hyaluronidase, erhöht sich die Bioverfügbarkeit auf etwa 93 % [26]. Ziel der Therapie ist es, möglichst stabile IgG-Plasmaspiegel sicherzustellen. Üblicherweise wird die subkutane Therapie als Heimselbsttherapie verordnet, wobei neben verschiedenen Hilfsmitteln auch eine subkutane Spritzenpumpe Teil der Verordnung sein muss. Die Dosis liegt wie bei einer i. v. Gabe zwischen 0,2 bis 0,4 g/kg KG/Monat, wobei die Gesamtmenge auf mehrere Sitzungen im Behandlungszeitraum aufgeteilt wird, da die maximalen Volumina pro Infusionsstelle je nach Präparat und Konzentration (16,5 bis 20 %) zwischen 30 ml (4,95 g) und 60 ml (12 g) liegen. Die monatliche Gesamtdosis richtet sich

Tab. 7. Präparate-Übersicht zu konventionell subkutan (SCIG), mit Hyaluronidase subkutan (fSCIG) und intravenös (IVIG) applizierbaren polyvalenten Immunglobulinen (Stand 01/2021)

Klasse	Handelspräparate	Größen
SCIG	Beriglobin® (16%), Cutaquig® (16,5%), Cuvitru® (20%), Gamma-norm® (16,5%), Hinzentra® (20%)	Je nach Präparat: 2 ml–50 ml
fSCIG*	Hyqvia®(10%)	25–300 ml
IVIG**	Flebogamma DIF®, Gammagard S/D®, Gamunex®, IG Vena®, Intratect®, Iqymune®, Kiovig®, Octagam®, Privigen®	Konz.: 5%–10%; Je nach Präparat: 10 ml–400 ml

*Durch den Einsatz von Hyaluronidase kann die Gewebeporosität deutlich erhöht werden, sodass die subkutane Infusion mittels Pumpe von etwa vier Stunden (ohne Hyaluronidase) auf etwa zwei Stunden reduziert und eine Standard-Monatsdosis von 15 bis 20 g in einer Sitzung und gegebenenfalls unter einer Stunde Infusionsdauer appliziert werden kann (fSCIG: facilitated subcutaneous immunoglobulins).

**Anmerkung: Der IgG1-Gehalt schwankt bei den Präparaten üblicherweise von 57%–71,2%, der IgG2-Gehalt von 21,3–37%, der IgG3-Gehalt von 2,4–4,5% und der IgG4-Gehalt von 1,78–3,1% des IgG-Gesamtgehalts. Die längste Halbwertszeit weist die IgG1-Subklasse (ca. 21 Tage), gefolgt von IgG2 (ca. 20 Tage) und IgG3 (ca. 7 Tage) auf. Indikationen: Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre); primäre Immundefizienzkrankheiten mit eingeschränkter Antikörperproduktion; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei CLL, MM bzw. nach allogener PBST; kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen; primäre ITP bei hohem Blutungsrisiko oder prä-OP zur Korrektur der Thrombozytenzahl; Guillain-Barré-Syndrom; Kawasaki-Syndrom; chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP); multifokale motorische Neuropathie.

zum einen nach der Häufigkeit von Infektionen und kann entsprechend angepasst werden, wenn sie persistieren, zum anderen richtet sie sich nach den IgG-Talspiegeln $\geq (5-6) \text{ g/l}$ [15].

Als Injektionsort bieten sich Bauch, Oberschenkel, Oberarm und laterale Hüfte an. Wenn man von einer Dosis von etwa 0,2 g/kg KG SCIG pro Woche bei Patienten mit primären Immundefizienzkrankheiten (PID) ausgeht, entspricht dies bei einem 75 kg schweren Patienten einer Gesamtmenge von etwa 15 g (d. h. etwa 76 ml einer 20%igen bzw. 93 ml einer 16,5%igen SCIG-Lösung). Unter praktischen Gesichtspunkten ist die subkutane Heimselbsttherapie mit einer Pumpe über eine Stunde Laufzeit der Standard [15]. Bei einer 20%igen SCIG-Lösung und einem maximalen Infusionsvolumen von 60 ml pro Infusionsstelle kann man dem Patienten in zwei Sitzungen pro Monat mit jeweils 40 bis 45 ml damit 8 bis 9 g in unter einer Stunde verabreichen. Mit einer 16,5%igen SCIG-Lösung und einer wöchentlichen Gabe von 24 ml (d. h. 4 g pro Sitzung) kommt der Patient ebenfalls auf 16 g pro Monat.

Bei SCIG-Therapien von Immundefekten ist praktisch mit keinen schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, thromboembolischen Komplikationen oder Nierenfunktionseinschränkungen zu rechnen. Vorteilhaft ist die SCIG-Gabe bei bekannten schlechten Venenzugängen. Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle lassen sich bei Bedarf symptomatisch lokal behandeln. Es ist deshalb nachvollziehbar, dass in den letzten Jahren die individuelle Heimselbsttherapie mit SCIG an Bedeutung zugenommen hat, nicht zuletzt auch unter dem Aspekt, dass sie mit einer geringeren Fehlzeit am Arbeitsplatz verbunden ist [15].

Erleichterte subkutane Gabe mittels Hyaluronidase

Eine innovative Form der SCIG-Gabe erfolgt mithilfe des Einsatzes von rekombinanter Hyaluronidase (rHuPH20). Dieses Enzym spaltet Hyaluronan und erhöht damit reversibel vorübergehend die Permeabilität im subkutanen Gewebe, wodurch wiederum die gleichmäßige subkutane Verteilung der IgG-Dosis erleichtert wird, was gleichzeitig ein größeres subkutanes Infusionsvolumen, eine höhere Flussrate und eine Reduktion der Zahl an Infusionen und Nadelstichen gegenüber konventionellen SCIG-Gaben mit sich bringt. In der Praxis bedeutet das, dass zunächst 1,25 bis 15 ml einer Hyaluronidase-haltigen Lösung (je nach zu verabreichender IgG-Menge in Gramm) langsam über fünf bis zehn Minuten pro Infusionsstelle s. c. verabreicht werden. Nach Beendigung der Infusion wird innerhalb von zehn Minuten die Dosis des SCIG (z. B. Hyqvia®) über die Pumpe und denselben Butterfly verabreicht. Diese neue Formulierung erlaubt statt 30 bis 60 ml pro Infusionsstelle (konventionelle Formulierung) eine subkutane Gabe von 30 g IgG in 300 ml Lösung über eine Stunde (Infusionsrate: 300 ml/Stunde) [15]. In der Fachliteratur taucht für Präparate wie Hyqvia® deshalb auch die Abkürzung fSCIG (facilitated subcutaneous immunoglobulin) auf [26].

Nebenwirkungen einer IVIG-Substitutionstherapie

Häufig bis sehr häufig kann es unter einer intravenösen Infusion eines polyvalenten Immunglobulins (IVIG) zu leichten Formen von Fieber, Übelkeit, Muskelschmerzen, Flush, Dyspnoe, Fatigue, Heiserkeit, leichtem Schüttelfrost, Palpitationen oder Kopfschmerzen kommen. Die meisten dieser Begleiteffekte lassen sich durch eine Prämedikation mit Paracetamol oder Koanalgetika gut beherrschen. Teilweise kann auch mit einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit die Verträglichkeit verbessert werden.

Im Falle einer aseptischen Meningitis kommt es zu einer unspezifischen Entzündung in den Hirnhäuten, die von stärkeren, akut auftretenden Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie und schmerzhaften Augen-

bewegungen begleitet wird. Die Symptome treten meist innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der ersten Behandlung auf und können mehrere Tage anhalten. Möglicherweise triggern Makroaggregate in den jeweiligen IVIG-Formulierungen eine nichtspezifische Komplementaktivierung. Neben einer Verlangsamung der Infusionsrate steht eine Prämedikation mit Paracetamol oder Antihistaminika in den Folgezyklen im Vordergrund der Prophylaxe.

Während der Infusion kann es zu leichten Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Hautausschläge) kommen, die üblicherweise aber etwa ein bis vier Stunden nach Beendigung der Infusion wieder verschwinden. Eine Prämedikation mit H1-Antihistaminika kann bei Bedarf erwogen werden. Das Risiko für anaphylaktische Reaktionen unter IVIG wird als gering eingestuft. Besonders kritisch ist in diesem Zusammenhang allerdings eine primäre vollständige IgA-Defizienz, da sie mit Antikörpern gegen IgA verbunden ist. Liegt ein solcher Fall vor, ist darauf zu achten, dass eine IgG-Formulierung eingesetzt wird, die einen so geringen IgA-Gehalt wie möglich aufweist (z. B. Gamma-gard®).

Das Auftreten arterieller und venöser thromboembolischer Komplikationen unter einer IVIG-Gabe ist im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren zu sehen: Zu den prädisponierenden Begleitfaktoren zählen ein höheres Alter des Patienten, ein zentraler i. v. Zugang und die vorübergehende Erhöhung der Plasmaviskosität um etwa 30 % bei Gaben von 2 g/kg i. v. Zwar hatte sich im Falle eines IVIG-assoziierten Schlaganfalls die Intervention mit tPA als hilfreich erwiesen, größere Studien liegen hierzu allerdings bisher nicht vor. Da die verwendeten IVIG-Dosen bei der Behandlung von SID in der Hämatologie deutlich niedriger liegen als bei der Therapie neurologischer Indikationen, sind bei onkologischen Patienten bisher nur wenige thromboembolische Ereignisse unter IVIG-Substitutionstherapien beschrieben worden.

Darüber hinaus ist das Risiko von Nierenfunktionseinschränkungen unter einer IVIG-Therapie zu beachten, da es bis zum Nierenversagen (ANV) führen kann. Wurde diese Komplikation in den 80er-Jahren vor allem mit dem Einsatz von Sucrose als stabilisierendem Hilfsstoff in der Formulierung in Verbindung gebracht, stehen mittlerweile vor allem bestimmte Risikofaktoren der Patienten für das Auftreten eines ANV im Vordergrund (z. B. Alter > 65 J., vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Anzahl an potenziell nephrotoxischen Komedikationen).

Eine IVIG-assoziierte Niereninsuffizienz tritt üblicherweise zwischen Tag 1 und 10 auf. Typisch sind eine Oligurie und ein rascher Anstieg des Serumcreatinins. Vorteilhaft erscheint in diesem Zusammenhang die Verwendung Sucrose-freier Formulierungen, die Beschränkung der Infu-

sionsrate auf max. 50 mg/kg/Stunde und ein engmaschiges Monitoring der Urinmenge über die Zeit.

Selten, aber ebenfalls zu beachten, ist das Auftreten einer hämolytischen Anämie unter IVIG-Gabe. Der Gehalt an Isoagglutininen in der Formulierung (Antikörper gegen Blutgruppenantigene) wird als mögliche Ursache diskutiert, sodass die pharmazeutischen Hersteller mittlerweile angehalten sind, durch entsprechende Verfahren (z. B. IgI-solo-Verfahren®) den Gehalt dieser Isoagglutinine in der Formulierung so gering wie möglich zu halten.

Kommt es zu einer transienten Neutropenie mit absoluten Neutrophilenzahlen $< 1500/\mu\text{l}$, können Anti-Neutrophilen-Antikörper in der Formulierung als Ursache infrage kommen. Üblicherweise ist die Reaktion selbstlimitierend, sodass 2 bis 14 Tage nach der IVIG-Gabe wieder Normwerte erreicht werden [4].

Pharmaökonomische Überlegungen

Die Substitution mit polyvalenten IgG in der Hämatologie kann in der Regel ambulant erfolgen. Erfolgt sie (teil)stationär, wird die Erstattung der Arzneimittelkosten über das Zusatzentgelt ZE93 abgebildet. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die durchschnittlichen Bezugskosten für IVIG in deutschen Krankenhausapotheken im Jahr 2019 im Mittel um mehr als 20 % gegenüber dem Vorjahr gestiegen waren, da das Angebot die Nachfrage nicht mehr decken konnte. Da die bewerteten Zusatzentgelte (www.drg.de) als Abbild der tatsächlichen Einkaufskonditionen nur verzögert angepasst werden, wurde für das Jahr 2020 durch das InEK ein Erstattungsbetrag von 2331,71 Euro (ZE93.08) für beispielsweise 55 bis 64,99 g IgG festgeschrieben, was aber für die Krankenhäuser bei Einkaufskonditionen von etwa 2750,- bis 3250,- Euro (inkl. MwSt.) faktisch eine Unterfinanzierung bedeutete. Für das Jahr 2021 wurde die deutliche Erhöhung der gleitenden Durchschnittspreise berücksichtigt, sodass für das ZE93.08 ein Erstattungspreis von 3086,94 Euro festgeschrieben wurde.

Im ambulanten Bereich kommen in den Krankenhäusern Vertragsabschlüsse gemäß § 129a SGB V zur Anwendung, die von Bundesland zu Bundesland sehr unterschiedlich sein können – je nachdem in welcher Höhe ein Abschlag in Prozent ausgehend vom Apothekeneinkaufspreis (AEK) verhandelt wurde.

Neben Überlegungen zur stationären oder ambulanten Abrechnung ist auch eine Kosteneffektivitäts-Analyse im Rahmen einer pharma(ko)ökonomischen Gesamtbetrachtung relevant. Werden zu geringe IVIG-Dosen eingesetzt, können schwere infektionsassoziierte Krankheitsverläufe die Folge sein, die ihrerseits wiederum kostenintensivere längere stationäre Aufenthalte, erhöhte Antiinfektiva-Verbräuche und gesteigerte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken für die betroffenen Patienten nach sich ziehen [6, 12].

Werden IVIG und SCIG-assoziierte Kosten pharmakoökonomisch miteinander verglichen, sind die damit verbundenen Arzneimittelkosten in einer ähnlichen Größenordnung, das heißt, der Apothekeneinkaufspreis (AEK) für 20 g liegt bei den SCIG-Präparaten (Tab. 7) bei etwa 1250 bis 1400 Euro (o. MwSt.) und bei den IVIG (Tab. 7) bei etwa 1500 bis 1600 Euro (o. MwSt.), sodass vielmehr auch indirekte Kosten mit in die Gesamtbetrachtung einfließen, wenn die Betroffenen weniger arbeitsfreie Tage vorsehen müssen, wenn sie sich SCIG zu Hause davon unabhängig verabreichen können. Eine australische Kosten-Nutzwert-Analyse weist die SCIG-Gabe im direkten Vergleich mittlerweile sogar als dominante Strategie aus [27].

Diskussion

Leiden Patienten an schweren, rezidivierenden Infektionen mit inadäquatem Ansprechen auf eine antimikrobielle Therapie und liegt eine sekundäre Immundefizienz vor (IgG-Serumwerte $< 4 \text{ g/l}$) und sind pathologische Impfantworten zu erkennen, besteht nach den aktuellen EMA-Empfehlungen eine Indikation zur Immunglobulin-Ersatztherapie. Solche sekundären Immundefekte (SID) sind vor allem bei hämato-onkologischen Patienten relativ häufig zu beobachten. Zu den wichtigsten expositionellen Auslösern zählen entsprechende Grunderkrankungen wie das multiple Myelom (MM), die chronische lymphatische Leukämie (CLL), das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), der Einsatz T-Zell- und B-Zell-depletierender bzw. T-Zell-beinträchtigender Pharmaka (z. B. Anti-CD20-Antikörper), Immunsuppressiva, Bestrahlungen oder Splenektomien (operative Entfernung der Milz). Bemerkenswert ist die Tatsache, dass bei Patienten mit beispielsweise einer CLL mittlerweile das Risiko aufgrund des Immundefekts an einer schweren Infektion zu sterben, deutlich höher eingeschätzt wird als an der hämatologischen Grunderkrankung selbst.

Aber auch innovative therapeutische Strategien, die auf einer bcl2-Inhibition (z. B. Venetoclax), einer Bruton-Tyrosinkinase-Inhibition (z. B. Ibrutinib), einer mTOR-Hemmung (z. B. Everolimus), einer PI3-K-Inhibition (z. B. Idelalisib) oder auf einer CAR-T-Zell-Therapie beruhen und zu einer B-Zell-Depletion führen, sind mit teilweise sehr ausgeprägten Hypogammaglobulinämien verbunden.

Die Analyse des Differenzialblutbilds liefert schnelle Hinweise auf eine kritische Einschränkung der konstitutiven, spezifischen Immunabwehr, wenn die IgG-Werte unter 4 g/l liegen oder viel zu niedrige Antikörpertiter nach erfolgter aktiver Immunisierung gegen beispielsweise Pneumokokken (z. B. $< 0,35 \text{ mg/l}$) nachgewiesen werden.

Während der therapeutische Nutzen einer IVIG-Substitutionstherapie bei SID-Patienten inzwischen unbestritten ist, sind einige Fragen zur angemessenen Dosierung oder zur Applikationsart noch offen.

Allgemeine Dosisempfehlungen zur IVIG-Substitutions-therapie bei sekundärem Immunmangel liegen zwischen 0,2 bis 0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen, um IgG-Tal-spiegel ≥ 6 g/l zu erreichen. Eine zu niedrige Dosis (z. B. 10 g IgG i. v./Monat) erhöht einer NIS-Analyse zufolge das Risiko schwerer und schwerwiegender Infektionen, sodass in der klinischen Praxis immer wieder auf eine adäquate Dosierung geachtet werden sollte.

Nach den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blut-komponenten und Plasmaderivaten (Update 2020) sowie der Onkopedia-Leitlinie zur Therapie sekundärer Immun-defekte (SID) 2019 sind mindestens 15 g IgG pro Monat zu verabreichen. Subkutane IgG-Gaben sind gegenüber einer i. v. Gabe klinisch-pharmakokinetisch bioäquivalent und können dem Patienten eine größere Unabhängigkeit bie-ten. Intravenöse oder subkutane Gaben von polyvalenten Immunglobulinen bei sekundären Immundefekten sind im ambulanten Bereich mit Arzneimittelkosten von etwa 1500 Euro bis 2000 Euro pro Monat verbunden (Tab. 7). Diesen Aufwendungen sind unter pharmakökonomischen Aspekten die deutliche Senkung schwerer und schwerwie-gender Infektionen und die damit verbundene Reduktion an Hospitalisierungen ohne IVIG- bzw. SCIG-Therapie ge-genüberzustellen, sodass die IVIG- und SCIG-Gaben bei SID in der Gesamtbetrachtung inzwischen als kosteneffek-tiv eingestuft werden. Unter diesen Vorzeichen ist es nicht überraschend, wenn weltweit der Bedarf an IVIG- und SCIG-Präparaten ansteigt, sodass parallel darauf zu achten ist, dass der Zugriff auf entsprechende Handelspräparate durchgehend gewährleistet sein muss.

Interessenkonflikterklärung

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Treatment of secondary hematologic immunodeficiencies with polyvalent immunoglobulins

Hematological malignancies like CLL, multiple Myeloma and defined NHL dis-orders are often associated with an increased infectious risk based on underlying hypogammaglobulinemia. Substitution with immunoglobulins (IGG) is indicated when IGG blood levels fall below 4 g/L. Target values should exceed 6 g/L. IGG dosages are based on patients' actual body weight, however, modifications accord-ing to AIBW have been discussed in case of obesity. Drug costs have to be weighed up with the potential risk of severe courses of infectious diseases and related hospi-tal stays. Worldwide, an increasing demand for immunoglobulins is obvious.

Key words: Hypogammaglobulinemia, intravenous immunoglobulins, obesity, hematological malignancies, pharmacoeconomic analysis

Literatur

1. Benbrahim O, Viillard JF, Choquet S, et al. A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematologi-cal malignancy-associated secondary immunodeficiency. *Eur J Haematol* 2018;101:48–56.
2. Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. Grundlagen, Auswahlkriterien und Indikationen für ihren prophylaktischen und therapeutischen Einsatz. *Med-izinische Klinik* 1995;90:520–6.

3. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous im-munoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75–80.
4. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:971–9.
5. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209–12.
6. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, et al. Primary vs. secondary anti-body deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS One* 2014;9:e100324.
7. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, et al. Diagnostik von primären Im-mundefekten. [www. Kinder-und-jugendmedizin-online.de](http://www.Kinder-und-jugendmedizin-online.de) 2012.
8. Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lym-phoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* 2016;34:121–32.
9. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobuli-n replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366–8.
10. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41:812–23.
11. Hodkinson JP. Considerations for dosing immunoglobulin in obese patients. *Clin Exp Immunol* 2017;188:353–62.
12. Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immuno-globulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econom* 2005;50:24–9.
13. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia; Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, et al. Intravenous immu-noglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902–7.
14. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994;53:114–8.
15. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for prima-ry and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs* 2013;73:1307–19.
16. Losonczy H, Nagy Á, Kosztolányi S, et al. Correlations between secondary hy-pogammaglobulinaemia, infections and mortality and the need for preventive immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphoid leukaemia. *Orv Hetil* 2019;160:1487–94.
17. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121–6.
18. Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F, et al. Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: The correct clinical ap-proach. *Internat Immunopharmacol* 2017;52:136–42.
19. Pfründer D. Real World Evidence zur Infektmortalität bei CLL, MM und NHL. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Ge-sellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlin, Okt. 2019.
20. Quinti I, Coluzzi S, Pulvirenti F, et al. Polyvalent immunoglobulins: challenges and perspectives. *Blood Transfus* 2013;11(Suppl 4):s40–4.
21. Reiser M, et al. Correlation between efficacy of the intravenous immunoglobuli-n preparation IgPro10 and IgG plasma concentrations achieved in secondary immunodeficiencies (SID) – results from a multicenter observational study. 17th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies, Barce-lona, Sept. 2016.
22. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front Immunol* 2019;19:219.
23. Scholze K, Fenske D. Gegenüberstellung von intravenösen Immunglobulinen. *Krankenhauspharmazie* 2009;30:298–304.
24. Sklenar I, Schiffman G, Jönsson V, et al. Effect of various doses of intrave-nous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in pa-tients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. *Oncology* 1993;50:466–77.
25. Stump SE, Schepers AJ, Jones AR, et al. Comparison of weight-based dosing strategies for intravenous immunoglobulin in patients with hematologic ma-lignancies. *Pharmacother* 2017;37:1530–6.
26. Wasserman RL. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. *Immuno-therapy* 2017;9:1035–50.
27. Windegger TM, Nghiem S, Nguyen KH, et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutane-ous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency. *Vox Sang* 2019;114:237–46.

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



Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG · Potsdamer Str. 125 · 10783 Berlin
Tel.: 0800 295 3333 · E-Mail: customer-servicecenter@takeda.com · www.takeda.de

Krankenhauspharmazie

Zeitschrift des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.

Herausgeber

Dr. Matthias Fellhauer, Villingen-Schwenningen, im Auftrag des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Solvejg Langer, Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Dr. Tanja Sauße, Dr. Jasmine Naun
Assistenz: Gabriele Frey, Birthe Bode
E-Mail: kph@dav-medien.de

Verlag und Sitz der Redaktion

Deutscher Apotheker Verlag
Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co. KG
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.deutscher-apotheker-verlag.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Benjamin Wessinger und André Caro

Verantwortlich für den Textteil

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil

Kornelia Wind,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die

der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

© 2021 Deutscher Apotheker Verlag,
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany
ISSN 0173-7597

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart