

24. Juni 2019

---

## Hypogammaglobulinämie beim Multiplen Myelom

Das Multiple Myelom (MM) zählt in Europa mit einer Inzidenz von 4,6/100.000 pro Jahr zu den seltenen malignen Erkrankungen und macht 10% aller hämatologischen Neoplasien aus (1). Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 72 Jahre. Das MM geht auf eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen zurück, welche in der Folge monoklonale Immunglobuline und/oder Leichtketten (Paraproteine) sezernieren. Einer manifesten Myelom-Erkrankung geht in allen Fällen eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus (2). Die Wahrscheinlichkeit des Übergangs zum MM beträgt ca. 1% pro Jahr. Beim Smoldering Multiple Myeloma (SMM) ist das Progressionsrisiko mit durchschnittlich 10% pro Jahr deutlich höher. Anhand einiger prognostischer Parameter können Patienten identifiziert werden, bei denen das individuelle Risiko noch höher ist.

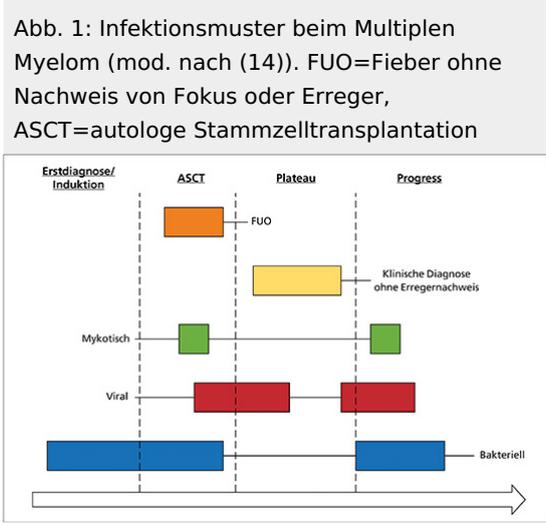
Primäre zytogenetische Aberrationen sind häufig schon bei der MGUS nachzuweisen. Bei manifestem MM kann bei etwa 40% der Patienten eine Trisomie festgestellt werden. Auch sind häufig Translokationen nachzuweisen, die den Immunglobulin-Schwerketten-Genlocus (IgH) auf Chromosom 14q32 betreffen. Zu den sekundären Aberrationen gehören neben del(17p), del(13q) und del(1p) auch RAS-Mutationen oder MYC-Translokationen. Einige der zytogenetischen Veränderungen sind prognostisch relevant. Im derzeit gebräuchlichen Revised International Staging System (R-ISS) werden davon del(17p), t(4;14) und t(14;16) ebenso berücksichtigt wie Serum-Albumin, LDH und b2-Mikroglobulin.

Der Krankheitsverlauf kann erheblich variieren, von einem aggressiven Fortschreiten bis zu einem indolenten Verlauf. Ebenso heterogen ist das klinische Bild, das bestimmt wird durch Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz (Anämie), der Knochendestruktion (Knochenschmerzen, Osteolysen, Hyperkalzämie), der ungebremsten Sekretion monoklonaler Immunglobuline (Niereninsuffizienz, Amyloidose) oder der Immundefizienz (Zytopenien und zelluläre Dysfunktion, Hypogammaglobulinämie). Nach Überwinden der initial bestehenden Abhängigkeit vom Tumormikromilieu des Knochenmarks sind auch extramedulläre Manifestationen möglich.

### **Immundefizienz beim MM**

Für Patienten mit MM stellen Infektionen eine der häufigsten Todesursachen dar (3). Eine Metaanalyse durch Augustson et al. zeigte während der ersten 60 Tage nach Erstdiagnose eine Mortalität von 10%. Für 45% dieser frühen Todesfälle waren Infektionen verantwortlich (4). Auch bei Patienten mit MGUS konnte ein 2-fach höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt werden (5).

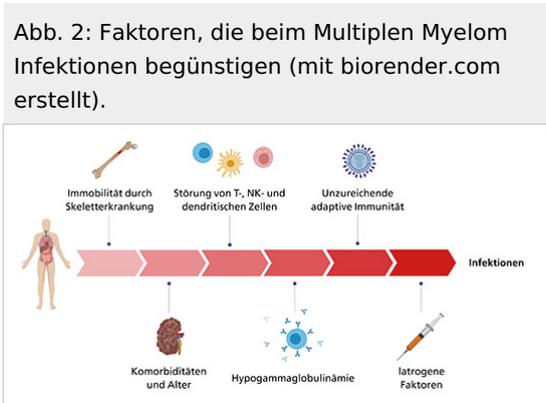
Während der ersten 2-4 Monate einer Induktionstherapie sowie im Rezidiv ist die Infektionsgefahr für Patienten mit MM am höchsten (6-8). Pneumonien und Harnwegs-infektionen, häufig durch Erreger wie Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae oder Escherichia coli gehören zu den häufigsten Infektionen (Abb. 1).



Eine Register-Studie von Blimark et al. bei 9.253 MM-Patienten zeigte im Vergleich zu einer angepassten Kontrollgruppe mit 34.931 Individuen eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine Infektionskrankheit zu erleiden, mit Hazard Ratios von 7,7 für die Entwicklung einer Pneumonie, 15,6 für eine Sepsis sowie 16,6 für eine Meningitis (8).

Häufige dispositionelle Risikofaktoren, die bei Myelom-Patienten eine erhöhte Infektionsneigung bedingen, sind eine Niereninsuffizienz durch Cast-Nephropathie oder respiratorische Einschränkungen durch schmerzhafte Osteolysen.

Das zelluläre Immunsystem kann durch Leukopenie und Lymphozytopenie, Störungen der T-Zell-Regulation (reduzierte T-Helfer-Zellen, erhöhte T-Zell-Suppressoren) sowie Dysfunktion von Natürlichen Killer (NK) und dendritischen Zellen beeinträchtigt sein (Abb. 2).



## **Hypogammaglobulinämie**

Die Störung des humoralen Immunsystems ist durch eine sekundäre Hypogammaglobulinämie nicht involvierter Immunglobuline geprägt, also z.B. durch einen Mangel von IgA oder IgM bei IgG-Myelom (9). Sie ist bei 80-90% der MM-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu sehen und bei Patienten mit SMM bereits in 45-83% der Fälle nachzuweisen (10, 11).

In einer retrospektiven Analyse durch Heaney et al. mit 5.826 britischen Studienteilnehmern nach Erstdiagnose waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie signifikant kürzer (12). Der Überlebensvorteil war jedoch erst jenseits der ersten 6 Monaten zu erkennen, dem Zeitraum mit der höchsten Inzidenz lebensbedrohlicher Infektionen. Dies deutet darauf hin, dass eine Hypogammaglobulinämie nicht nur durch eine erhöhte Infektionsrate die Prognose beeinflusst, sondern mit einer aggressiven Tumorbilogie korreliert.

Die Auswirkungen einer sekundären Hypogammaglobulinämie können sehr unterschiedlich ausfallen, von einem klinisch inapparenten Verlauf über eine Häufung oberer Atemwegsinfektionen bis hin zu schweren oder opportunistischen Infektionen (13).

### Iatrogene Faktoren

#### *Steroide*

Die Immunsuppression durch Kortikosteroide betrifft die zelluläre und die humorale Immunität. Nach Bindung an einen zytosolischen Rezeptor werden durch Glukokortikoide die Expression zahlreicher Gene und die Signaltransduktion modifiziert. Es kommt zu einer reduzierten Synthese von Zytokinen -(IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ ), zur Einschränkung von Chemotaxis und Phagozytose sowie über eine Hemmung IL-2-vermittelter Prozesse auch zur Reduktion von Lymphozytenzahl und -funktion (14).

In einer Untersuchung von 36 Patienten mit Riesenzellarteriitis oder Polymyalgia rheumatica unter hochdosierten Glukokortikoiden konnte im Vergleich zu 36 Kontrollen bei der Hälfte der Patienten die Entstehung einer Hypogammaglobulinämie gesehen werden – zumeist isoliert ein Mangel von IgG. Dies persistierte unter Fortführung der Therapie in 50% der Fälle (15).

#### *Therapeutische Antikörper*

Gegen CD20 gerichtete Antikörper, die bei anderen B-Zell-Neoplasien wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zum Einsatz kommen, können zu einer protrahierten Hypogammaglobulinämie führen (16).

Unter dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, seit 2018 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in der Erstlinientherapie des MM zugelassen, kann eine erhöhte Inzidenz von Infektionen gesehen werden, vermutlich in erster Linie durch seine On-target-

Toxizität mit Depletion von Plasmazellen und anderen CD38+ Subpopulationen (17).

Elotuzumab, ein SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7)-Antikörper, seit 2016 von der EMA in Kombination mit Lenalidomid zur Zweitlinientherapie zugelassen, kann häufig zu einer Lymphozytopenie führen (18).

Das gehäufte Auftreten einer Hypogammaglobulinämie nach Anwendung von Daratumumab oder Elotuzumab ist nicht beschrieben.

### *Proteasom-Inhibitoren*

Unter Therapie mit Bortezomib kommt es gehäuft zu Infektionen mit Herpes-simplex-Virus (HSV) und Varizella-Zoster-Virus (VZV) (19). Neben einer meist geringgradigen Neutropenie fallen unter Bortezomib eine reduzierte T-Zell-Proliferation, eine Beeinträchtigung von NK-Zellen in Zahl und Funktion sowie eine Veränderung der Zytokin-Sekretion auf (7).

In einer Studie bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses zeigte sich unter experimenteller Bortezomib-Gabe eine signifikante Reduktion von IgM, IgA und IgG, allerdings unter begleitender Gabe von Dexamethason (20).

### *Immunmodulierende Substanzen (IMiDs)*

Unter Lenalidomid kommt es sehr häufig zu einer Neutropenie. Bei 3-6% der Patienten führt die Behandlung zu einer Lymphozytopenie. Infektionen sind etwas gehäuft, zu febriler Neutropenie kommt es allerdings selten (21, 22).

Zwar führt die Fachinformation von Lenalidomid eine Hypogammaglobulinämie als gelegentliche Nebenwirkung auf, retrospektive Untersuchungen ergaben allerdings, dass es unter Lenalidomid in vielen Fällen zu einem Anstieg der nicht involvierten Immunglobuline kommen kann. So zeigte eine Untersuchung durch Dimopoulos et al. unter Lenalidomid einen IgA-Anstieg bei 50% der Patienten mit Non-IgA-MM. Patienten mit einem solchen humoralen Ansprechen hatten im Vergleich zu Patienten ohne Verbesserung der IgA-Werte ein signifikant längeres PFS (17,5 vs. 4,6 Monate;  $p < 0,0001$ ) sowie OS (50,1 vs. 25,6 Monate;  $p < 0,0001$ ) (23).

### *Induktionstherapie*

In einer retrospektiven Untersuchung der US-amerikanischen Mayo-Kliniken durch Ravi et al. wurden die Immunglobuline sowie die absoluten Lymphozytenzahlen (ALC) bei 448 Patienten mit Erstdiagnose eines MM vor und nach 4 Zyklen Lenalidomid/Dexamethason (RD), Bortezomib/Dexamethason (VD), Hochdosis-Dexamethason (HD-DEX), Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRD) oder Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) verglichen (24).

Nach Behandlung mit VCD zeigte sich die größte mediane Abnahme der ALC um 46%, gefolgt von den Werten der Patienten nach VRD mit einem Absinken um 21%, nach VD um 21%, nach RD um 11% und nach HD-DEX um 4%.

Die nicht involvierten Immunglobuline (IgA und IgM bei IgG-Myelom und vice versa) zeigten eine mediane Abnahme um 14% nach 4 Zyklen VCD, um 2% nach HD-DEX sowie einen Anstieg um 14% nach RD, 29% nach VD und 81% nach VRD. Ein humorales Ansprechen, also eine Normalisierung der nicht involvierten Immunglobuline oder ein Anstieg um  $\geq 25\%$  war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit korreliert, mind. eine very good partial response (VGPR) zu erreichen.

Ursächlich für die günstigere Entwicklung der Immunglobuline und der Lymphozytenzahlen unter Lenalidomid- oder Bortezomib-basierten Regimes ohne Cyclophosphamid ist vermutlich die gezieltere Wirkweise, mit der der maligne Klon verdrängt werden kann, im Gegensatz zur unspezifischen Hemmung der Hämatopoese durch das Alkylans.

### *Autologe Stammzelltransplantation*

Die autologe Stammzelltransplantation (autoSCT) führt zu einer Störung des humoralen und zellulären Immunsystems. Vor Engraftment spielen v.a. Neutropenie und Chemotherapie-assoziierte Mukositis sowie daraus resultierende bakterielle Infektionen und Infektionen mit *Candida* spp. eine Rolle (25). In den ersten Monaten nach Engraftment kommt es neben bakteriellen Infektionen aufgrund einer dann vorherrschenden Lymphopenie auch gehäuft zu viralen Atemwegsinfektionen, Infektionen durch Cytomegalie-Virus (CMV) sowie durch *Pneumocystis jirovecii* (6, 26, 27).

Für die hämatologische Regeneration nach autoSCT stellt zunächst die Erholung der neutrophilen Granulozyten sowie der Thrombozyten einen wichtigen Schritt dar. Die immunologische Rekonstitution erfordert allerdings auch das Wiederauftreten von reifen B- und T-Lymphozyten sowie von NK-Zellen. In der Frühphase nach autoSCT kann der Anteil unreifer B-Lymphozyten hoch sein (28).

Aus der eingangs bestehenden zahlenmäßigen und funktionellen Beeinträchtigung der B-Lymphozyten kann bei einem Großteil der Patienten nach autoSCT eine deutlich herabgesetzte Sekretion von polyklonalem IgA, IgM und IgG resultieren. Eine Normalisierung der Immunglobulin-Konzentrationen im Blut kann spät erfolgen und bei IgG 12 Monate und mehr in Anspruch nehmen. Dies geht mit einer unzureichenden serologischen Antwort auf Impfungen einher. Von einigen Autoren werden Parallelen zum Aufbau des humoralen Immunsystems in den ersten Lebensjahren gezogen, das zu Beginn v.a. durch IgM dominiert wird und erst schrittweise innerhalb der ersten 2 Jahre die Fähigkeit zu einer IgG-Antwort entwickelt (27).

Durch die Erfolge in der MM-Therapie der vergangenen Jahre ist die Erkrankung zunehmend zu einem chronischen Krankheitsbild geworden. Daher ist auf lange Sicht für den einzelnen Patienten mit einer Zunahme der therapiebedingten Beeinträchtigungen des Immunsystems zu rechnen. So konnte gezeigt werden, dass von Therapielinie zu Therapielinie eine Abnahme der CD4+ Helferzellen zu verzeichnen ist und dies mit einer erhöhten Rate von opportunistischen Infektionen einhergeht (29).

## Weitere Ursachen einer Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten mit MM sowie nach autoSCT kann es weitere Ursachen für eine sekundäre Hypogammaglobulinämie geben. Die Anwendung einer B-Zell-gerichteten Therapie bei einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, die Einnahme eines Immunsuppressivums oder eines Antiepileptikums wie Phenytoin, Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin oder auch die Einnahme von Clozapin, einem atypischen Neuroleptikum, können zum Antikörpermangel beitragen (30).

Infektionserkrankungen können, meist reversibel, zu einem Antikörpermangel führen. Bei Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), Parvo-virus B19 und dem Masernvirus sowie durch Toxoplasma gondii ist dies beschrieben (30, 31). Die weltweit häufigste Ursache einer sekundären Hypogammaglobulinämie ist eine HIV-Infektion.

### **Nachlese**

**„HIV/AIDS: Das erfolgreichste lebensverlängernde Therapiekonzept hat den klinischen Alltag verändert“**

unter [www.med4u.org/15121](http://www.med4u.org/15121)

**„Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Erkrankungen“**

unter [www.med4u.org/15122](http://www.med4u.org/15122)

**„Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms“**

unter [www.med4u.org/15197](http://www.med4u.org/15197)

## **Impfungen und Prophylaxen**

### Impfungen

Entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) wird bei Patienten mit MM nach Diagnosestellung eine jährliche Grippe-Impfung empfohlen. Eine zweite Gabe kann bei fehlender Serokonversion erwogen werden.

Nach autoSCT ist mit einem weit-gehenden Verlust protektiver Antikörper-Titer zu rechnen. Daher wird eine komplette Revakzinierung empfohlen, die bei der Influenza-Impfung frühestens 3 Monate nach Transplantation erfolgen soll, bei einigen anderen wie der Masern-Mumps-Röteln-Impfung frühestens nach ca. 24 Monaten.

Laut AGIHO soll zudem eine Impfung gegen Pneumokokken sichergestellt sein, die mittels Gabe

von PCV13, gefolgt von PPSV23, erfolgen sollte. Auch eine Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (DTP) sowie Hepatitis B (HBV) wird empfohlen. Eine Impfung gegen Haemophilus influenzae B sollte erwogen werden. Lebendimpfungen sind unter laufender immunsuppressiver Therapie kontraindiziert. Eine Übersicht bietet die Leitlinie der AGIHO (32).

Impfungen sollten möglichst nicht nach therapeutischer Gabe von Immunglobulinen erfolgen, da diese die Impfantigene neutralisieren können.

### Antiinfektive Prophylaxen

Neben Impfungen, Hygienemaßnahmen und ggf. einer Isolation der Patienten während einer Neutropenie wird auch eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen. Bei deutlich erhöhter Infektionsgefahr, so auch während einer Induktionstherapie oder in der Aplasie nach Konditionierung, sollte eine antimikrobielle Prophylaxe erwogen werden.

Dies kann unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils mit der Gabe von Cotrimoxazol 960 mg 2x/Tag erfolgen oder nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung mit einem Chinolon (Ciprofloxacin 500 mg 2x/Tag oder Levofloxacin 500 mg 1x/Tag (off-label)).

Zuletzt konnte in einer randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studie durch Drayson et al. mit 977 Patienten nach Erstdiagnose gezeigt werden, dass es unter 12 Wochen Levofloxacin 500 mg/Tag gegenüber Placebo deutlich seltener zum primären Endpunkt fieberhafte Infektion oder Tod jeglicher Ursache kam (19% vs. 27%;  $p=0,002$ ). Die Gruppen zeigten im Verlauf keine Unterschiede bzgl. Kolonisation oder Infektion durch Clostridium difficile, MRSA oder MRGN (33).

Während der ersten 3-4 Monate einer Myelom-Therapie, im Rezidiv, nach autoSCT, aber auch unter Therapie mit Glukokortikoiden sollte eine Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe erfolgen. Hierfür kann ebenso Cotrimoxazol verwendet werden, das in dieser Indikation mit 960 mg 3x/Woche dosiert wird oder mittels Pentamidin 300 mg per inhalationem 1x/Monat. Dies sollte weitere 3-6 Monate nach Transplantation fortgesetzt werden. Je nach Erhaltungstherapie sowie Infektionsneigung kann die Indikation zu einer längeren Gabe gestellt werden.

Patienten, die Bortezomib erhalten, sollten zur Vermeidung der gehäuft auftretenden Infektionen durch HSV und VZV Aciclovir 400 mg 2x/Tag erhalten.

### **Diagnostik bei gehäuften Infektionen**

Anlass zu weitergehenden Untersuchungen sollten gehäufte Infektionen bei Patienten mit MM oder nach autoSCT geben, insbesondere wenn diese trotz adäquater antiinfektiver Prophylaxen auftraten.

Neben der Suche nach einem Infektfokus sollten auch Umstände untersucht werden, die rezidivierende Infektionen begünstigen, wie Blasen- und Gefäßkatheter oder andere Fremdkörper.

Über den Zustand des Immunsystems können neben dem Differentialblutbild die Zählung der CD4+ Helferzellen sowie die Bestimmung der CD4/CD8-Ratio und der Immunglobuline Aufschluss geben.

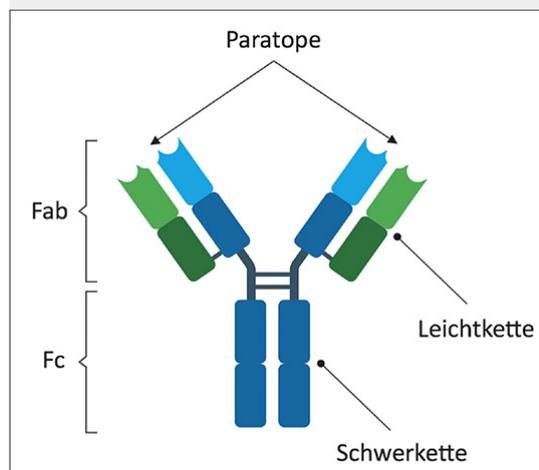
Um bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und gehäuften Infektionen die Funktionalität des Immunsystems zu untersuchen, kann auch eine diagnostische Impfung erwogen werden.

Hierzu wird 4-6 Wochen nach einer Tetanus-Toxoid- (Protein-Vakzine, T-Zell-abhängig) sowie einer PPV23-Pneumokokken-Impfung (Polysaccharid-Vakzine, T-Zell-unabhängig) untersucht, ob es zu einem ausreichenden und somit nach Einschätzung des lokalen Labors vermutlich protektiven Titer-Anstieg gekommen ist. Wichtigster Endpunkt nach Komplettierung der jeweils empfohlenen Impfungen ist der klinische Impferfolg (34).

### Therapeutischer Einsatz von Immunglobulinen

Immunglobuline bestehen aus jeweils 2 identischen Leicht- und 2 identischen Schwereketten. Die variablen Domänen je einer Leicht- und einer Schwerekette machen die Antigen-bindenden Fragmente (Fab) aus, deren hohe Variabilität dem Organismus eine Immunantwort auf eine Vielzahl von Antigenen ermöglicht. Die konstanten Domänen der Leicht- sowie der Schwereketten ergeben das Fc-Fragment, welches die Effektorfunktionen vermittelt (Abb. 3).

Abb. 3: Struktur eines Immunglobulins (IgG)  
(mit biorender.com erstellt). hell=variable  
Domänen, dunkel=konstante Domänen



Humanes Immunglobulin zur intramuskulären Anwendung ist seit den 1940er Jahren verfügbar. Mit der weiteren Entwicklung etablierten sich ab den 1970er Jahren intravenös zu verabreichende Immunglobuline (IVIg). Hierfür werden aus gepooltem Spenderplasma in mehrstufigen Fraktionierungsprozessen hochreine IgG-Präparate hergestellt. Mittlerweile sind auch subkutan zu verabreichende Immunglobulin-Präparate (SCIg) verfügbar, die durch den Patienten selbst oder durch Angehörige verabreicht werden können. IgM und IgA werden durch IVIg und SCIg nicht substituiert.

## Klinische Anwendung

Die therapeutische Gabe von Immunglobulinen hat sich zu einer wichtigen Säule in der Therapie nicht nur der primären oder sekundären Hypogammaglobulinämie, sondern auch von Autoimmunerkrankungen wie der Immunthrombozytopenie oder von Vaskulitiden entwickelt (35, 36).

Bei Patienten mit primärer Hypogammaglobulinämie konnte durch Therapie mit IVIG eine deutliche Abnahme von Infektionen mit Erreichen eines Talspiegels von  $> 400$  mg/dl IgG gezeigt werden (37).

Die Daten zur klinischen Wirksamkeit der Substitution von Immunglobulinen beim MM wurden in 2 älteren Studien erhoben. In einer randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studie durch Chapel et al. wurde bei 82 MM-Patienten über 12 Monate die Gabe von IVIG mit Placebo verglichen. Es kam unter IVIG seltener zu lebensbedrohlichen Infektionen (19 vs. 38 Episoden,  $p=0,019$ ). Unter IVIG-Substitution gab es keine Septikämien und keine Pneumonien, verglichen mit 3 Septikämien und 7 Pneumonien im Placebo-Arm (38).

Eine Studie mit Crossover-Design bei 25 MM-Patienten zeigte über einen Zeitraum von 2 Jahren unter IVIG gegenüber keiner Substitution ebenso signifikant weniger ernsthafte Infektionen (10 unter IVIG gegenüber 30 ohne Substitution;  $p<0,002$ ) (39).

Die Patienten erhielten in diesen älteren Studien allerdings nicht die heute üblichen antimikrobiellen Prophylaxen oder mittlerweile etablierte Therapeutika wie IMiDs, Proteasom-Inhibitoren oder Antikörper.

Für die Substitution bei MM-Patienten nach autoSCT liegen retrospektive Untersuchungen vor. Ein Vorteil durch eine ungezielte prophylaktische IVIG-Gabe konnte dabei nicht gesehen werden (40, 41). Ist nach autoSCT im Einzelfall eine Substitution mit IVIG oder SCIG indiziert, so wird ebenso das Erreichen eines Talspiegels von  $> 400$  mg/dl IgG empfohlen (42).

## Nebenwirkungen

Unverträglichkeitsreaktionen unter IVIG sind insbesondere bei Erstgabe oder nach Wechsel des Präparates sehr häufig. Kopfschmerzen, Tachykardie, Flush, Übelkeit, Fieber oder Muskelschmerzen zählen hierbei zu den häufigsten Symptomen.

Bei stärkerer Ausprägung dieser Zeichen kann es sich um eine anaphylaktoide Reaktion durch rasche Entstehung von Antikörper-Antigen-Komplexen oder gesteigerte Histamin-Ausschüttung handeln, im Gegensatz zu einer Anaphylaxie ohne arterielle Hypotension. Die Wahrscheinlichkeit einer solchen anaphylaktoiden Reaktion ist unter einer unkontrollierten Infektion erhöht. Auch die nicht gänzlich zu vermeidende Beimengung von Pre-Kallikrein, IgA und IgM, Gerinnungs- und Komplementfaktoren kann zu den genannten Nebenwirkungen beitragen. In der Regel nimmt von

Infusion zu Infusion die Schwere der Akutreaktionen ab.

Die deutlich selteneren späten Nebenwirkungen auf die Gabe von IVIG umfassen venöse sowie arterielle thromboembolische Ereignisse aufgrund der hohen Viskosität der Präparate. Auch Fälle von akuter Niereninsuffizienz wurden berichtet.

Um die genannten Nebenwirkungen zu vermeiden, wird neben einer ausreichenden Hydratation eine eingangs niedrige Infusionsrate mit allmählicher Steigerung empfohlen. In manchen Fällen kann eine prophylaktische Begleitmedikation indiziert sein, z.B. mit Dimetinden und Paracetamol. Kommt es dennoch zu einer Unverträglichkeitsreaktion, können nach Pausieren der Infusion weitere Antihistaminika, Glukokortikoide oder NSAR verabreicht werden.

Nach Gabe von SCIG sind systemische Nebenwirkungen deutlich seltener. Lokale Entzündungsreaktionen sind indes möglich.

Nach Gabe parenteraler Immunglobuline kann häufig eine veränderte Virus-Serologie gesehen werden ebenso wie falsch positive Serum-Marker wie ANA, ANCA und RF oder auch ein positiver direkter Coombs-Test ohne Zeichen einer Hämolyse. Dies sollte sich üblicherweise innerhalb von 60 Tagen nach Gabe normalisieren. IgM-Assays sind nicht betroffen.

### Therapieempfehlung

Die Therapieempfehlungen zur Immunglobulin-Substitution sind individuell am Patienten auszurichten. So ist bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und seltenen Infektionen unter angemessenen Prophylaxen oder bei Patienten mit ausreichender Impfantwort eine abwartende Haltung vertretbar.

Bei gehäuften Infektionen mit unzureichender Wirkung der antiinfektiven Prophylaxen, Fehlen einer serologischen Impfantwort und ausgeprägter Hypogammaglobulinämie ( $\text{IgG} < 400 \text{ mg/dl}$ ) kann allerdings die parenterale Gabe von Immunglobulinen erwogen werden (Abb. 4) (43).

Falls klinisch indiziert, sollte eine aktuelle Serologie für CMV, EBV und HBV noch vor Behandlungsbeginn erhoben werden ebenso wie ein metabolischer Status einschließlich Transaminasen und Serum-Kreatinin.

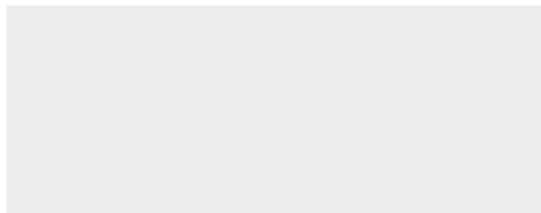
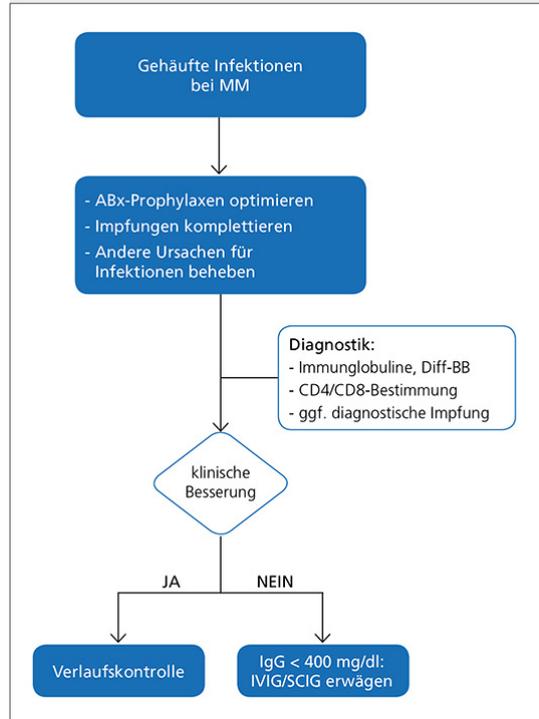


Abb. 4: Diagnostik und Therapie für Patienten mit gehäuften Infektionen beim Multiplen Myelom. ABx=Antimikrobiell, Diff-BB=Differentialblutbild; IVIG=intravenös verabreichte Immunglobuline, SCIG=subkutan verabreichte Immunglobuline



Die Anfangsdosis sollte 0,4-0,5 g/kg alle 4 Wochen (IVIG) oder 0,1-0,2 g/kg pro Woche (SCIG) betragen. IVIG führen zu einem raschen Spiegelanstieg und zeigen pharmakokinetisch eine Halbwertszeit von ca. 28-30 Tagen. Nach Gabe von SCIG kommt es erst nach 36-72 Stunden zum Spitzenspiegel. In Verbindung mit der meist wöchentlichen Gabe führt dies zu einer gleichmäßigeren Verteilung der IgG-Konzentration unter SCIG.

Eine Dosisanpassung kann je nach klinischem Ansprechen und IgG-Talspiegel erfolgen, wobei orientierend ein Talspiegel von > 400 mg/dl IgG und das Ausbleiben gehäufter Infektionen als Ziel formuliert werden kann.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Dr. med. David Zurmeyer**

*Facharzt*



Medizinische Klinik 2  
Hämatologie, Onkologie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

E-Mail: david.zurmeyer@kgu.de

**Dr. med. univ. Ivana von Metzler**

*Fachärztin*

Medizinische Klinik 2  
Hämatologie, Onkologie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

E-Mail: ivana.metzler@kgu.de

**ABSTRACT**

D. Zurmeyer, I. v. Metzler, Universitätsklinikum Frankfurt.

Infection is a leading cause of death for patients with Multiple Myeloma (MM). Cellular immune dysfunction is characterized by numerical and functional deficiencies of lymphocytes, NK cells and dendritic cells as well as by treatment-related neutropenia. Humoral immunity is compromised by hypogammaglobulinemia in 87% of patients with symptomatic MM and can often be seen after autologous stem cell transplantation (ASCT). A detailed workup of immune parameters should be sought in patients with MM or after ASCT with recurrent infection despite adequate antimicrobial prophylaxis. Completion of vaccinations is recommended according to guidelines. Also, a diagnostic immunization is a useful means of determining a patient's ability to mount an immune response. If severe hypogammaglobulinemia is shown (i.e. IgG < 400 mg/dl) in a patient with recurrent infections despite antimicrobial prophylaxis a trial of intravenous Ig (IVIg) or subcutaneous Ig (SCIG) is recommended.

**Keywords:** *Multiple Myeloma, cellular immune dysfunction, ASCT, hypogammaglobulinemia*