

Internist 2022 · 63:484–492
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01326-8>
Angenommen: 30. März 2022
Online publiziert: 12. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Redaktion
Ivo Grebe, Aachen



Prophylaktisches und therapeutisches Management erhöhter Infektionsanfälligkeit bei Immundefekten

Leif G. Hanitsch

Immundefekt-Ambulanz, Institut für Medizinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Infektionen als Hinweis auf primäre und sekundäre Immundefekte**
Primäre Immundefekte • Sekundäre Immundefekte
- **Relevante Aspekte vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie**
Allgemeines • Screening auf eine mögliche Reaktivierung latenter Infektionen • Präventive Therapien vor Immunsuppression • Schutzimpfungen
- **Weitere Behandlungsansätze bei primären Immundefekten**
- **Weitere Behandlungsansätze bei sekundären Immundefekten**
Sekundärer Antikörpermangel • Antibiotikaprophylaxe • Antivirale Behandlung und Prophylaxe • Immunsuppressive Therapie während Infektionen • Multidisziplinäres Management, supportive und begleitende Maßnahmen • Komplementärmedizinische Ansätze

Zusammenfassung

Infektionen sind ein wichtiges Warnzeichen für ein geschwächtes Immunsystem. Erworbene (sekundäre), insbesondere medikamentös induzierte Immundefekte sind in der internistischen Praxis deutlich häufiger als angeborene (primäre) Immundefekte. Das Management beginnt bereits in der Planungsphase vor Einleitung der Immunsuppression. Es sollten infektiologische Risiken individuell stratifiziert und Schutzimpfungen komplettiert werden. Je nach Immunsuppression kann die Notwendigkeit einer präventiven Therapie bestehen, etwa bei latenter Tuberkulose oder Hepatitis B. Ebenfalls müssen serologische Befunde zu Varizella-Zoster- und JC-Viren berücksichtigt werden. Als immunologische Basisdiagnostik stehen das Differenzialblutbild sowie die Bestimmung von Immunglobulinen (IgG, IgA, IgM) vor und auch während der immunsuppressiven Therapie zur Verfügung. Bei relevanten Laborauffälligkeiten vor Therapieeinleitung sollte ein angeborener Immundefekt gezielt abgeklärt werden, da dieser oft auch mit Zeichen der Immundysregulation einhergeht. Abhängig von der Art des Erregers sowie von Lokalisation, Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Infektion kann eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen. Bei dauerhafter schwerer Lymphozytopenie, insbesondere bei CD4-positiven (Helfer-)Zellen $< 200/\mu\text{l}$, besteht ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen, sodass eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen wird. Bei deutlich erhöhter Infektionsneigung und Nachweis einer relevanten quantitativen (IgG $< 4 \text{ g/l}$) und/oder qualitativen Antikörperstörung (eingeschränkte Impfantwort) kann eine ergänzende Immunglobulinerersatztherapie erforderlich sein, die intravenös (IVIG) wie auch subkutan (SCIG) als Heimtherapie erfolgen kann. Entsprechend der Infektionslokalisierung sollte eine multidisziplinäre Abklärung und Betreuung erfolgen.

Schlüsselwörter

Primäre Immundefekte • Sekundäre Immundefekte • Impfungen • Antikörpermangel • Immunglobulintherapie

Infektionen als Hinweis auf primäre und sekundäre Immundefekte

Häufige oder schwere Infektionen sind ein wichtiges Warnsignal für Immundefekte. Je nach Ursache werden angeborene (primäre) und erworbene (sekundäre) Immundefekte unterschieden. Sowohl primäre als auch sekundäre Immundefekte können mit Schwächungen der humoralen und zellulären sowie der an-

geborenen und erworbenen Immunität einhergehen. Je nach Art des Defekts kann eine allgemein erhöhte Infektionsneigung oder auch ein erhöhtes Risiko für spezielle Infektionen bestehen.

Bei auffälliger Infektionsneigung werden eine immunologische Basisdiagnostik mittels Differenzialblutbild und die Bestimmung der Immunglobulinhauptklassen (IgG, IgA und IgM) empfohlen. Je nach Art des Immundefekts und dessen Ursache unterscheidet sich das therapeutische Vor-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Übersicht über mögliche sekundäre Ursachen von Antikörpermangelkrankungen	
Lymphoproliferative Erkrankungen	Chronische lymphatische Leukämie, multiples Myelom, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, follikuläres Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom
Eiweißverlust	Nephrotisches Syndrom, enteraler Eiweißverlust
Erkrankungen der Lymphwege	Intestinale Lymphangiectasien (Morbus Waldmann), Yellow-nail-Syndrom, Chylothorax, Proteus-Syndrom
Medikamenten-assoziiert	Rituximab, CAR-T-Zell-Therapie, Steroide, Cyclophosphamid, Clozapin, Imatinib, Ibrutinib, Abatacept, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat u. a.
CAR chimärer Antigenrezeptor	

gehen. Neben allgemeinen Behandlungsstrategien werden in dieser Übersichtsarbeit auch Schutzimpfungen, die antimikrobielle Prophylaxe und die Substitutionstherapie mit polyvalenten Immunglobulinen als wesentliche Behandlungsmöglichkeiten vorgestellt.

Primäre Immundefekte

Klinisch relevante primäre Immundefekte (PID) sind in der internistischen Praxis seltener und werden daher oft erst mit Verzögerung diagnostiziert [1]. Im Gegensatz zu den sekundären Immundefekten (SID) finden sich bei PID oft auch Zeichen einer fehlgeleiteten Immunantwort. Wichtige Warnzeichen dieser Immundysregulation sind in dem Merkakronym GARFIELD zusammengefasst:

- Granulome
- Autoimmunität
- Rezidivierendes Fieber unklarer Ursache
- Ekzeme
- Lymphoproliferation
- Darmentzündungen

Insgesamt sind mittlerweile > 450 monogenetische PID bekannt [2]. Bei Verdacht auf einen PID sollte die weiterführende immunologische, genetische und funktionelle Diagnostik sowie die Evaluation hinsichtlich der (spezifischen) Therapieindikation stets in Zusammenarbeit mit einem in Diagnostik und Behandlung erfahrenen Zentrum für Immundefekte erfolgen. An dieser Stelle sei auch auf die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik und Therapie von PID verwiesen [2, 3].

Sekundäre Immundefekte

Einem SID begegnen Internisten deutlich häufiger. Aktuelle Schätzungen zufolge tritt allein der sekundäre Antikörpermangel mindestens 30-mal häufiger auf als der primäre Antikörpermangel [4, 5]. Ebenfalls lassen sich häufig chronische Lymphozytopenien oder Neutropenien nachweisen, wobei insbesondere verminderte CD4-positive (Helfer-)Zellen < 200/μl und eine Reduktion der neutrophilen Granulozyten < 500/μl mit einem erhöhten Risiko von Infektionen einhergehen.

» Sekundäre Immundefekte sind deutlich häufiger als primäre Formen

In vielen Fällen besteht eine medikamentös induzierte sekundäre Immundefizienz, die in den letzten Jahren weiter zugenommen hat [5]. Andere mögliche Ursachen eines sekundären Antikörpermangels sind hämatologisch-onkologische Grunderkrankungen (vor allem chronische lymphatische Leukämie [CLL], multiples Myelom [MM] und Lymphomerkkrankungen), Erkrankungen mit relevantem Eiweißverlust (vor allem nephrotisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen), Störungen der lymphatischen Zirkulation, aber auch Infektionen oder Mangelernährung ([3]; ■ Tab. 1).

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Immunsuppressiva kann im Folgenden nur auf einige wenige Wirkstoffe und exemplarische Szenarien eingegangen werden. Für die detaillierten Vorgehensweisen bei Patienten mit Tumorerkrankung oder Transplant sei auf die Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen. Eine detaillierte Übersicht möglicher infektiöser Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie wurde unter Leitung der European Society

of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) zusammengestellt [6–11].

Relevante Aspekte vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie

Allgemeines

Auf Basis einer Anamnese können vor Therapiebeginn bereits wichtige Schritte zur Risikoreduktion eingeleitet werden. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus der geplanten Therapie sollte eine gezielte Infektionsanamnese erfolgen. Zusätzlich ermöglichen klinische Algorithmen wie der RABBIT-Risikoscore (RABBIT „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologikatherapie“), das individuelle Risiko infektiöser Komplikationen besser abzuwägen [12].

Das Risiko potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen sollte geprüft werden, so etwa ein erhöhtes Risiko für Agranulozytose unter Azathioprin und Allopurinol. Für Patienten aus bestimmten endemischen Regionen kann ein erhöhtes Risiko parasitärer Infektionen bestehen, beispielsweise mit Geohelminthen wie *Strongyloides stercoralis* oder *Ascaris lumbricoides*; daher sollte auch die Reise- bzw. Migrationsanamnese erfasst werden.

Auch bei Patienten ohne auffällige Infektionsneigung empfiehlt sich, bereits vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie die oben genannte Basisdiagnostik zur Risikostratifizierung durchzuführen, auch da unter Immunsuppression nicht mehr sicher zwischen angeborener und medikamentös induzierter Immunschwäche unterschieden werden kann.

Screening auf eine mögliche Reaktivierung latenter Infektionen

Das erhöhte Risiko von Tuberkulosereaktivierungen unter Tumor-Nekrose-Faktor-α(TNF-α)-Blockern ist das wohl bekannteste Beispiel für die Notwendigkeit einer infektiologischen Risikostratifizierung vor Immunsuppression [13]. Weitere wichtige Infektionen sind Hepatitis B [14], Herpes zoster und eine John-Cunningham(JC)-Polyomavirus-Infektion als Auslöser der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML; [6–11, 14, 15]). Je nach geplan-

Tab. 2 Empfohlene Untersuchungen vor immunsuppressiver Therapie mit ausgewählten Medikamentengruppen

Empfohlene Untersuchung vor Therapiebeginn	Medikamentengruppe
Tuberkulose-IGRA	<i>TNF-α-Blockade</i> (z. B. <i>Infliximab</i>) IL-1-Hemmung (z. B. <i>Anakinra</i> , <i>Canakinumab</i>) <i>Abatacept</i> (CTLA-4-Fusionsprotein) IL-6-Blockade (<i>Tocilizumab</i> , <i>Siltuximab</i>) IL-12/23-p40-Blockade (<i>Ustekinumab</i>) mTOR-Inhibitoren (<i>Sirolimus</i> , <i>Everolimus</i>)
Serologische Untersuchung (JC-Virus-IgG)	<i>Integrinantagonisten</i> (v. a. <i>Natalizumab</i>) Seltener unter CD20-Depletion (z. B. <i>Rituximab</i> , <i>Ocrelizumab</i> , <i>Ofatumumab</i>)
Hepatitis B: HBsAg und serologische Untersuchung, ggf. PCR-Diagnostik	CD20-Depletion (z. B. <i>Rituximab</i> , <i>Ocrelizumab</i> , <i>Ofatumumab</i>) <i>TNF-α-Blockade</i> (z. B. <i>Infliximab</i> , <i>Etanercept</i>) IL-6-Blockade (<i>Tocilizumab</i> , <i>Siltuximab</i>) Interleukin-12/23-p40-Blockade (<i>Ustekinumab</i>) mTOR-Inhibitoren (<i>Sirolimus</i> , <i>Everolimus</i>) JAK-Inhibitoren (z. B. <i>Ruxolitinib</i> , <i>Tofacitinib</i> , <i>Baricitinib</i>)
Serologische Untersuchung (Varizella-Zoster-Virus-IgG)	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator (<i>Fingolimod</i>) <i>JAK-Inhibitoren</i> (z. B. <i>Ruxolitinib</i> , <i>Tofacitinib</i>) Anti-CD38-Therapie (<i>Daratumumab</i>) Proteasom-inhibitor (<i>Bortezomib</i>)

Kursiv hervorgehoben sind die Medikamentengruppen mit besonders hohem Risiko
CTLA-4 „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“, *HBsAg* „hepatitis B surface antigen“, *IgG* Immunglobulin G, *IGRA* „interferon- γ release assay“, *IL* Interleukin, *JAK* Januskinase, *mTOR* „mechanistic target of rapamycin“, *PCR* Polymerase-Kettenreaktion, *TNF- α* Tumor-Nekrose-Faktor- α

tem Medikament und Risikoprofil empfiehlt sich eine vorherige infektiologische Abklärung (Beispiele in **Tab. 2**).

Präventive Therapien vor Immunsuppression

Die häufigsten präventiven Therapien betreffen die Tuberkulose und Hepatitis B. Bei latenter Tuberkuloseinfektion wird vor geplanter Behandlung mit TNF- α -Blockern und anderen Medikamenten (**Tab. 1**) eine präventive Chemoprophylaxe mit Isoniazid für 6–9 Monate oder mit Rifampicin für 4 Monate empfohlen [14, 16]. Bei der Wahl der Therapie sollten die Hepatotoxizität von Isoniazid und das Risiko von Arzneimittelinteraktionen unter Rifampicin berücksichtigt werden.

» Bei positivem HBsAg im Screening besteht ein erhöhtes Risiko der Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten mit positivem „hepatitis B surface antigen“ (HBsAg) im Screening besteht ein erhöhtes Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung. In Absprache mit einem Hepatologen ist vor Einleitung der Immunsuppression eine antivirale Thera-

pie mit den Nukleosid-inhibitoren Entecavir oder Tenofovir indiziert. Bei durchgemachter Hepatitis B mit positiven Anti-HBc-Antikörpern bei HBsAg-Negativität hängt die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie von Ausmaß und Art der Immunsuppression sowie vom Alter und weiteren Risikofaktoren ab. Ein Monitoring der Hepatitis-B-Viruslast wird empfohlen. Die Betroffenen sollten einem Hepatologen vorgestellt werden.

Bei Seropositivität für das JC-Virus steht derzeit leider keine spezifische präventive Option zur Verfügung. Die ESCMID empfiehlt die Bestimmung von JC-Virus-IgG-Antikörpern vor und alle 6 Monate während einer Therapie mit sogenannten Integrinantagonisten (beispielsweise *Natalizumab*, *Vedolizumab* und *Efalizumab*). Bei einem Antikörperindex > 1,5 darf die Therapie nicht begonnen bzw. muss sie sofort beendet werden [7]. Unter *Vedolizumab*, einem darmselektiven $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, wurden bisher keine PML-Fälle gemeldet.

Schutzimpfungen

Der Impfstatus des Patienten und die Notwendigkeit von Auffrischungen bzw. zusätzlichen Schutzimpfungen sollte frühzeitig überprüft werden. Da die Impfantwort unter immunsuppressiver Behandlung stark beeinträchtigt sein kann, sollten alle Impfungen idealerweise spätestens 2–4 Wochen vor Behandlungsbeginn abgeschlossen sein. Grundsätzlich werden gemäß Ständiger Impfkommision (STIKO) bei erworbener Immundefizienz folgende Schutzimpfungen empfohlen:

Pneumokokken. Alle Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche sollten eine sequenzielle Pneumokokkenimpfung erhalten (Konjugatimpfung mit *Prevenar13*[®] [13-valent] gefolgt von der Polysaccharidimpfung mit *Pneumovax23*[®] [23-valent]). Derzeit wird eine Auffrischung mit dem Polysaccharidimpfstoff alle 6 Jahre empfohlen.

Influenza. Alle Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten sollten jährlich gegen Influenza geimpft werden. Des Weiteren empfiehlt die STIKO jährliche Impfungen für alle volljährigen Haushaltsmitglieder. Seit dieser Saison empfiehlt die STIKO die Verwendung des quadrivalenten Hochdosisinfluenzaimpfstoffs für alle Patienten > 60 Jahre.

Herpes zoster. Für Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten wird ab 50 Jahren eine 2-malige Schutzimpfung gegen Herpes zoster mit dem adjuvantierten Totimpfstoff (*Shingrix*[®]) empfohlen. Des Weiteren haben bestimmte Immunsuppressiva ein deutlich erhöhtes Risiko für Herpes-zoster-Infektionen. Hierzu zählen vor allem

- Januskinase(JAK)-Inhibitoren (beispielsweise *Ruxolitinib* und *Baricitinib*),
- Proteasom-inhibitoren (unter anderem *Bortezomib*) und
- Anti-CD38-Therapien (beispielsweise *Daratumumab*).

Wird im vorherigen serologischen Screening kein Schutz gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) nachgewiesen (VZV-IgG negativ), ist zunächst eine Immunisierung

gegen VZV (cave: Lebendimpfstoff, siehe unten) erforderlich.

Meningokokken. Eine Impfung gegen Meningokokken sollte alle impfpräventablen Serotypen (A, C, W und Y sowie B) beinhalten und ist vor allem bei angeborenen Komplementdefekten, funktioneller oder anatomischer Asplenie sowie vor einer Therapie mit Komplementinhibitoren wie Eculizumab empfohlen. Die Impfung gegen die Serotypen A, C, W und Y sollte mittels Konjugatimpfstoff erfolgen und alle 5 Jahre aufgefrischt werden. Für den Serotyp B liegen noch keine Daten zur Auffrischung vor.

Humane Papillomaviren (HPV). HPV-Infektionen sind bei Immungeschwächten häufiger als in der gesunden Bevölkerung. Die 9-valente HPV-Impfung sollte daher angeboten werden, allerdings muss bei Patienten > 18 Jahre im Vorfeld die Kostenübernahme durch die Krankenkasse geklärt werden.

Hepatitis B. Für Immungeschwächte gilt, genauso wie für Immungesunde, eine Empfehlung zur Impfung primär bei beruflicher und nichtberuflicher Exposition sowie bei Reisen in Risikoländer. Immunsupprimierte Personen mit erhöhtem Risiko, etwa bei Koinfektion mit „human immunodeficiency virus“ (HIV) oder Hepatitis-C-Virus, entwickeln öfter schwere Verläufe und sollten stets geimpft werden.

Es gibt keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko von Krankheitsschüben bei Autoimmunerkrankungen nach Impfung. Hingegen konnte in diversen Studien ein Krankheitsprogress nach impfpräventablen Erkrankungen belegt werden [17, 18]. Lebendimpfstoffe werden bei Patienten mit erworbener Immunschwäche generell nicht empfohlen. Es gilt jedoch, jeden Fall individuell zu prüfen, da das Risiko einer impfinduzierten Infektion vor allem von der Höhe der CD4-positiven (Helfer-)Zellen abhängt [17, 18]. Bei starker Immunschwäche und Kenntnis eines protektiven Schwellenwerts für die Höhe der spezifischen Antikörper wird eine serologische Kontrolle der Impfantwort empfohlen. Detaillierte Handlungsanweisungen können den aktuellen STIKO-Empfehlungen entnommen werden [17, 18].

Weitere Behandlungsansätze bei primären Immundefekten

Patienten mit klinisch relevanten PID sollten stets unter Beteiligung eines in Diagnostik und Therapie erfahrenen Immundefektzentrums betreut werden. Die möglichen Behandlungsoptionen reichen von einer regelmäßigen Immunglobulinsubstitutionstherapie bei pathologischer Infektionsneigung und Antikörpermangel über eine immunsuppressive (Kombinations-)Therapie bei zusätzlicher Immundysregulation bis hin zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Bei einigen monogenetischen Erkrankungen sind zielgerichtete Behandlungen möglich, beispielsweise der Einsatz des CTLA-4-Fusionsproteins Abatacept bei Patienten mit Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-protein-4(CTLA-4)-Haploinsuffizienz oder Lipopolysaccharide-responsive-beige-like-anchor(LRBA)-Defizienz. An dieser Stelle sei auf die aktuelle Leitlinie verwiesen [3].

Weitere Behandlungsansätze bei sekundären Immundefekten

In einigen Fällen kann durch die Beendigung oder Umstellung der immunschwächenden Medikation eine ausreichende Rekonstitution des Immunsystems erreicht werden. In anderen Fällen ist eine Therapieumstellung in Bezug auf die Grunderkrankung jedoch klinisch nicht möglich.

Sekundärer Antikörpermangel

Bei vielen hämatologisch-onkologischen Erkrankungen kommt es zu begleitenden Hypogammaglobulinämien. Insbesondere bei CLL, MM und Lymphomerkkrankungen lassen sich oft verminderte Immunglobuline messen. Die Häufigkeit der infektiösen Komplikationen korreliert hierbei mit dem Ausmaß der Hypogammaglobulinämie [19, 20]. Eine Hypogammaglobulinämie kann Teil der Grunderkrankung sein oder aber als Behandlungsfolge entstehen (▣ Tab. 1). Insbesondere B-Zell-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

depletierende Medikamente wie Rituximab und Ocrelizumab, die als monoklonale Antikörper den B-Zell-Oberflächenmarker CD20 erkennen, können eine Hypogammaglobulinämie auslösen. Ist eine Immunrekonstitution durch Therapieumstellung nicht möglich, kann bei auffälliger Infektionsneigung eine regelmäßige Immunglobulinsatztherapie erforderlich sein.

Seit 2019 sind die Zulassungskriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Immunglobulinsatztherapie auf alle Patienten mit sekundären Antikörpermangelzuständen erweitert, die zusätzlich zur pathologischen Infektionsneigung trotz versuchter Antibiotikaprophylaxe eine relevante Hypogammaglobulinämie (IgG < 4 g/l) und/oder eine nachgewiesenermaßen eingeschränkte Impfantwort (< 2-facher Anstieg der spezifischen IgG-Antikörper nach Impfung mit Pneumokokkenpolysaccharidvakzine oder Peptidimpfung und jeweils auffällig niedrige Ausgangswerte) haben [21].

Immunglobuline werden von gesunden Plasmaspendern gewonnen, eine schriftliche Aufklärung vor Therapiebeginn ist obligat. Ziel der regelmäßigen Gabe ist es, durch Erhöhung des IgG-Werts eine Verbesserung der Infektionsneigung zu erreichen. Ein Anstieg der Immunglobuline IgA und IgM ist nicht möglich. Während für Patienten mit PID eine Dosis von 0,4 bis 0,8 g/kgKG pro Monat empfohlen wird, wird die Dosis bei Patienten mit SID primär etwas niedriger angegeben (0,2–0,4 g/kgKG pro Monat). In beiden Fällen ist jedoch stets von einer individuellen Dosisfindung auszugehen. Die Gabe von Immunglobulinen kann sowohl intravenös (IVIG) als auch subkutan (SCIG) erfolgen. Unter SCIG-Therapie werden weniger systemische Nebenwirkungen beobachtet. Die SCIG-Therapie ist in Deutschland als Heimtherapie zugelassen [3].

» Die Indikation zur Immunglobulinsatztherapie sollte individuell und sorgsam geprüft werden

Vor dem Hintergrund eines globalen Engpasses in der Versorgung mit Immunglobulinen sollte die Indikation individuell und sorgsam geprüft werden. Ebenfalls sollte Patienten und Behandlern bewusst sein, dass eine regelmäßige Immunglobuliner-

satztherapie nicht alle potenziellen Infektionen effektiv verhindern kann. So besteht gute Evidenz für die Verhinderung von Pneumonien, aber nur ein eingeschränkter klinischer Effekt auf rezidivierende Sinusitiden [22, 23].

Auch bei laufender Immunglobulinsatztherapie werden die oben genannten Schutzimpfungen empfohlen. Denn einerseits kommt es auch zu einem „Training“ der T-Zell-Immunität, andererseits sind in den Immunglobulinen nicht ausreichend spezifische IgG-Antikörper gegen alle impfpräventablen Erreger enthalten, beispielsweise gegen Meningokokken. Dies gilt auch für Erreger mit wechselnder Antigenzusammensetzung (jährliche Influenza und „coronavirus disease 2019“ [COVID-19]).

Antibiotikaprophylaxe

Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika als Schutz vor Infektionen sollte bei allen Patienten mit häufigen bakteriellen Infektionen und Notwendigkeit der Antibiotikabehandlung diskutiert werden. Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien besteht vor allem für das Makrolidantibiotikum Azithromycin, beispielsweise bei Patienten mit Bronchiektasen [24] und bei Patienten mit PID [25]. Vor dem Einsatz von Makrolidantibiotika (in der Regel 250–500 mg Azithromycin 3-mal/Woche) muss eine Besiedlung bzw. Infektion mit atypischen Mykobakterien ausgeschlossen werden. Ebenfalls ist ein Elektrokardiogramm wegen des Risikos einer QT-Zeit-Verlängerung erforderlich. In der klinischen Praxis wird darüber hinaus Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX, beispielsweise Cotrimoxazol), Doxycyclin oder Amoxicillin eingesetzt [26, 27]. Für Patienten mit angeborenen (terminalen) Komplementdefekten sowie bei einigen Risikopatienten unter Behandlung mit Komplementinhibitoren ist eine zusätzliche (meningokokkenwirksame) Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin oder Ciprofloxacin zu empfehlen.

Bei allen Patienten mit einer chronischen Verminderung der CD4-positiven (Helfer-)Zellen auf < 200/μl besteht formal ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen, wobei die klinische Evidenz vor allem auf den Erfahrungen bei Patienten

mit HIV-Infektion basiert. Erste Wahl ist hier die Kombination TMP/SMX, die mit 480 mg täglich bzw. mit 960 mg 3-mal wöchentlich dosiert wird. Bei Unverträglichkeiten können Atovaquon, Dapson oder die Inhalation von Pentamidin zum Einsatz kommen. Wichtig ist eine individuelle und umfangreiche Aufklärung des Betroffenen, damit im Falle einer Infektion bereits früh an das Vorliegen opportunistischer Erreger gedacht werden kann.

Antivirale Behandlung und Prophylaxe

Bei schwer immunsupprimierten Patienten kann auch eine ergänzende antivirale oder antimykotische Prophylaxe erforderlich sein. Dies betrifft in der Regel Patienten nach Organ- und Knochenmarktransplantation oder Patienten unter Chemotherapie. Die ESCMID empfiehlt darüber hinaus eine Valaciclovir- bzw. Aciclovirprophylaxe bei VZV-Seropositivität während der Induktionsphase mit Proteasominhibitoren (Bortezomib) sowie bei Behandlung mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Fingolimod in Kombination mit Steroiden [7].

Immunsuppressive Therapie während Infektionen

Die Entscheidung über eine Unterbrechung oder Fortführung der immunsuppressiven Therapie während Infektionen hängt von Schweregrad und Art der Infektion ab und muss individuell getroffen werden. Während die Unterbrechung einer TNF- α -blockierenden Therapie in der Regel unproblematisch ist, besteht insbesondere bei autoinflammatorischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko von Krankheitsschüben, wenn eine JAK-Inhibitoren- oder Anti-IL-1-Behandlung abrupt unterbrochen wird [10, 11].

Multidisziplinäres Management, supportive und begleitende Maßnahmen

Entsprechend der Infektionslokalisation sollte eine multidisziplinäre Abklärung und Betreuung erfolgen. Patienten mit häufigen und/oder chronischen Infektio-

Hier steht eine Anzeige.



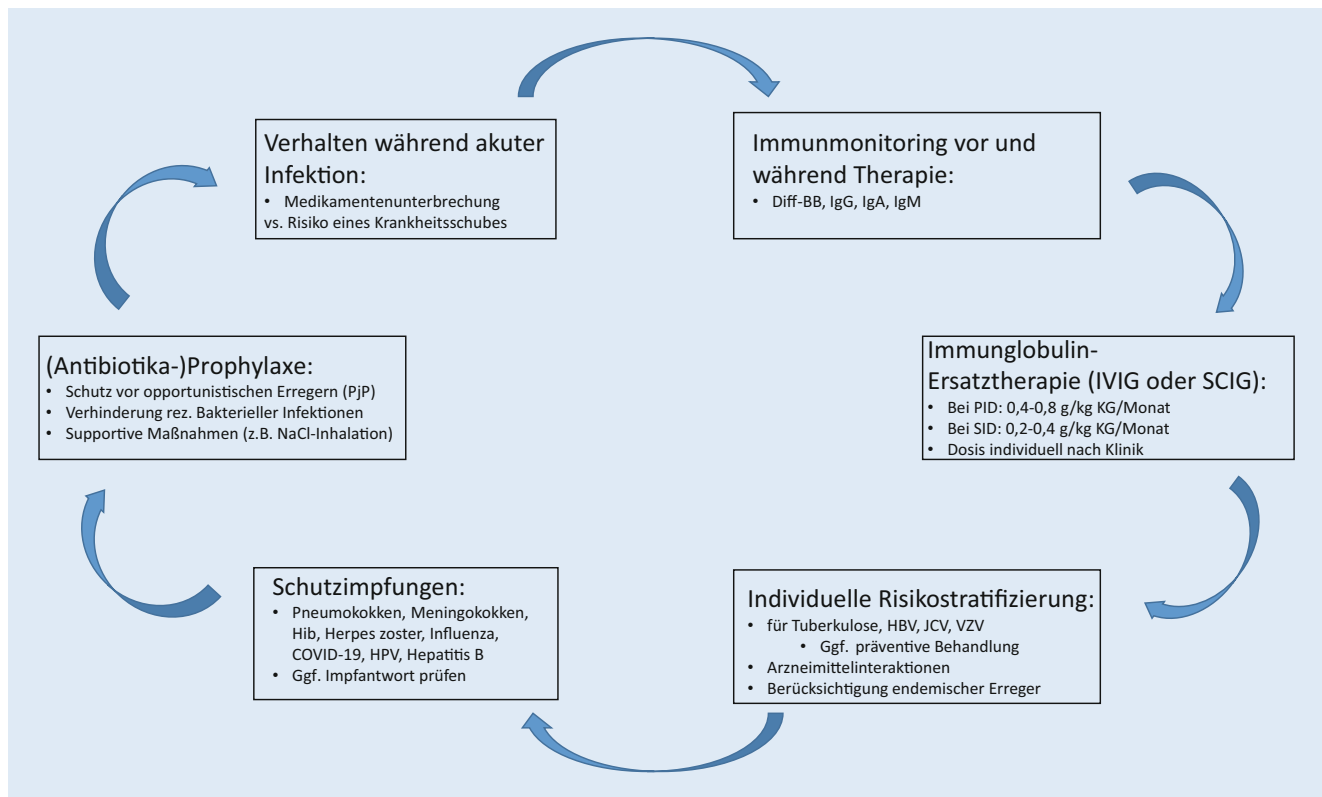


Abb. 1 ▲ Elemente der Versorgung bei Immunschwäche und erhöhter Infektionsneigung. COVID-19 „coronavirus disease 2019“, Diff-BB Differenzialblutbild, HBV Hepatitis-B-Virus, Hib *Haemophilus influenzae* Typ b, HPV humanes Papillomavirus, IgA Immunglobulin A, IgG Immunglobulin G, IgM Immunglobulin M, IVIG intravenöse Immunglobuline, JCV JC-Virus, PID primärer Immundefekt, PJP *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, rez. rezidivierend, SCIG subkutane Immunglobuline, SID sekundärer Immundefekt, VZV Varizella-Zoster-Virus

nen der Nasennebenhöhlen sollten Hals-Nasen-Ohren-ärztlich vorgestellt werden, auch um eine Allergie auszuschließen. Viele Betroffene profitieren von einer regelmäßigen Spülung der Nasennebenhöhlen mit Kochsalzlösung (sogenannte Nasendusche).

Bei bekannten Bronchiektasen ist eine Betreuung beim Pneumologen und Atemtherapeuten erforderlich. Maßnahmen zur Verbesserung der mukoziliären Clearance beinhalten regelmäßige Inhalationen mit Kochsalzlösung, den Einsatz vibrationserzeugender Hilfsmittel sowie Lungensport. Regelmäßig sollten mikrobiologische Sputumuntersuchungen erfolgen.

Umfangreichere Informationen sind den Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) zu entnehmen [26]. Eine nationale deutsche Leitlinie befindet sich derzeit in Vorbereitung. Bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege ist eine strikte Nikotinkarenz zwingend zu empfehlen.

Komplementärmedizinische Ansätze

Das Angebot frei verkäuflicher „Immunstimulanzien“ ist groß. So sehr es einerseits auch gilt, eine proaktive Haltung der Patienten zur Verbesserung ihrer Gesundheit zu unterstützen, so sollte andererseits auch klar kommuniziert werden, dass viele komplementärmedizinische Ansätze ohne bzw. mit nur minimaler Evidenz erfolgen. Neben der finanziellen Belastung müssen auch etwaige Nebenwirkungen thematisiert werden [28].

Elemente der Versorgung von Patienten mit Immunschwäche und erhöhter Infektionsneigung sind in **Abb. 1** illustriert.

Fazit für die Praxis

- Angeborene und erworbene Immundefekte präsentieren sich oft mit einer erhöhten Infektionsneigung.
- Angeborene Immundefekte gehen oft mit Zeichen der Immundysregulation einher.

- Vor Immunsuppression sollte eine individuelle Risikostratifizierung und Impfberatung erfolgen.
- Alle Schutzimpfungen sollten idealerweise 2–4 Wochen vor Therapiebeginn abgeschlossen sein.
- Das Differenzialblutbild und die Immunglobuline G, A und M sollten vor und während einer immunsuppressiven Therapie bestimmt werden.
- Je nach Immunsuppression sind ein infektiologisches Screening (latente Tuberkuloseinfektion, Hepatitis B, Varizella-Zoster-Virus, JC-Virus) und gegebenenfalls eine präventive Therapie erforderlich.
- Bei persistierenden Infektionsbeschwerden und Hypogammaglobulinämie (Immunglobulin G < 4 g/l) kann eine regelmäßige intravenöse oder subkutane Immunglobulinersatztherapie erfolgen.
- Je nach Infektionslokalisation sollte eine multidisziplinäre Abklärung und Betreuung erfolgen.
- Kochsalzinhalationen bzw. -spülungen sind bei Bronchiektasen oder chronischer Sinusitis wichtige supportive Maßnahmen.

Korrespondenzadresse

Dr. Leif G. Hanitsch

Immundefekt-Ambulanz, Institut für
Medizinische Immunologie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,
Deutschland
leif-gunnar.hanitsch@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.G. Hanitsch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Famand S et al https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001I_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11_verlaengert.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T et al (2020) Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
- Hanitsch LG et al https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001I_S3_Therapie-primarer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05_01.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
- Chinen J, Shearer WT (2010) Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 Suppl 2):S195–S203
- Patel SY, Carbone J, Jolles S (2019) The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol* 10:33
- Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S71–S82
- Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribi C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S95–S107
- Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S53–S70
- Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratalà J, Aguado JM et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S2–S9
- Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S10–S20
- Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S21–S40
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M et al (2005) Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 52(11):3403–3401
- Schaberg T et al https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-019I_S2k_Tuberkulose_im_Erwachsenenalter_2017-11-abgelaufen_01.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
- Cornberg M et al https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
- Hemmer B et al https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2021-05_1.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
- Internal Clinical Guidelines T (2016) National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. National Institute for Health and Care Excellence, London
- Ehl S, Bogdan C, Niehues T, Burchard G, Baumann U, Hecht J et al (2019) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(3):378
- Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C et al (2019) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(4):494–515
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E et al (2015) European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100(10):1254–1266
- Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P et al (2012) Guidelines on the diagnosis,

Prophylactic and therapeutic management of increased susceptibility to infection in patients with immunodeficiency

Infections are an important warning sign for a weakened immune system. In the internal medical practice acquired (secondary), particularly drug-induced immunodeficiencies, are much more frequent than congenital (primary) immunodeficiencies. The management starts as early as the planning phase before initiation of immunosuppression. The risk of infection should be individually stratified and protective vaccinations should be completed. Depending on the immunosuppressive treatment, there can be a necessity for preventive treatment, e.g. for latent tuberculosis infection or hepatitis B. The serological results on varicella zoster virus and JC polyomavirus must also be considered. The basic immunological diagnostics include differential blood count and the determination of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) prior to and during immunosuppressive treatment. Relevant conspicuous laboratory results before initiation of treatment should prompt advanced immunological work-up for the identification of primary immunodeficiencies, which are often accompanied by clinical signs of immune dysregulation. Depending on the type of pathogen, localization, frequency and duration as well as the severity of the infection, prophylactic antibiotic treatment may be required. Patients with chronic severe lymphocytopenia, in particular with CD4 positive T (helper) cells < 200/μl, are at increased risk for opportunistic infections so that an antibiotic prophylaxis is recommended. In patients with significantly increased proneness to infections and detection of a relevant quantitative (IgG < 4 g/l) and/or qualitative antibody deficiency (impaired vaccine response), additional immunoglobulin replacement therapy may be necessary and can be administered intravenously (IVIG) or subcutaneously (SCIG) as home treatment. In accordance with the localization of the infection, multidisciplinary clarification and management is warranted.

Keywords

Primary immunodeficiency diseases · Secondary immunodeficiency diseases · Vaccination · Antibody deficiency · Immunoglobulin therapy

- investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 159(5):541–564
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig_en-1.pdf. Zugegriffen: 24.03.2022
 22. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM (2010) Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 137(1):21–30
 23. Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman AI, van Montfrans JM, Ellebroek PM (2012) The spectrum of disease manifestations in patients with common variable immunodeficiency disorders and partial antibody deficiency in a university hospital. *J Clin Immunol* 32(5):907–921
 24. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR et al (2017) European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 50(3):1700629
 25. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A et al (2019) Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 144(2):584–593.e7
 26. Edgar JDM, Richter AG, Huissoon AP, Kumararatne DS, Baxendale HE, Bethune CA et al (2018) Prescribing immunoglobulin replacement therapy for patients with non-classical and secondary antibody deficiency: an analysis of the practice of clinical immunologists in the UK and republic of Ireland. *J Clin Immunol* 38(2):204–213
 27. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY et al (2014) Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 34(3):277–282
 28. Niggemann B, Grüber C (2003) Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy* 58(8):707–716

MED UPDATE SEMINARE

2022/23

Infektio Update 2022

10. Infektiologie-Update-Seminar
20.–21. Mai 2022
 Berlin und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer, Köln
 Prof. Dr. Petra Gastmeier, Berlin
 Prof. Dr. Mathias Pletz, Jena
 PD Dr. Jessica Rademacher, Hannover

Unter der Schirmherrschaft der
 DGI, DGIM, DGHM

www.infektio-update.com

Pneumo Update 2022

19. Pneumologie-Update-Seminar
11.–12. November 2022
 Mainz und Livestream
18.–19. November 2022
 Berlin und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg
 Prof. Dr. Michael Pfeifer, Donaustauf
 Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg
 Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover

Unter der Schirmherrschaft der DGP, DGIM

www.pneumo-update.com

Rheuma Update 2023

18. Rheumatologie-Update-Seminar
17.–18. März 2023
 Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden
 Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen
 Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Unter der Schirmherrschaft der
 Rheumaakademie, DGIM, rheumadocs

www.rheuma-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH
www.med-update.com
 Tel.: 0611 - 736580
info@med-update.com

