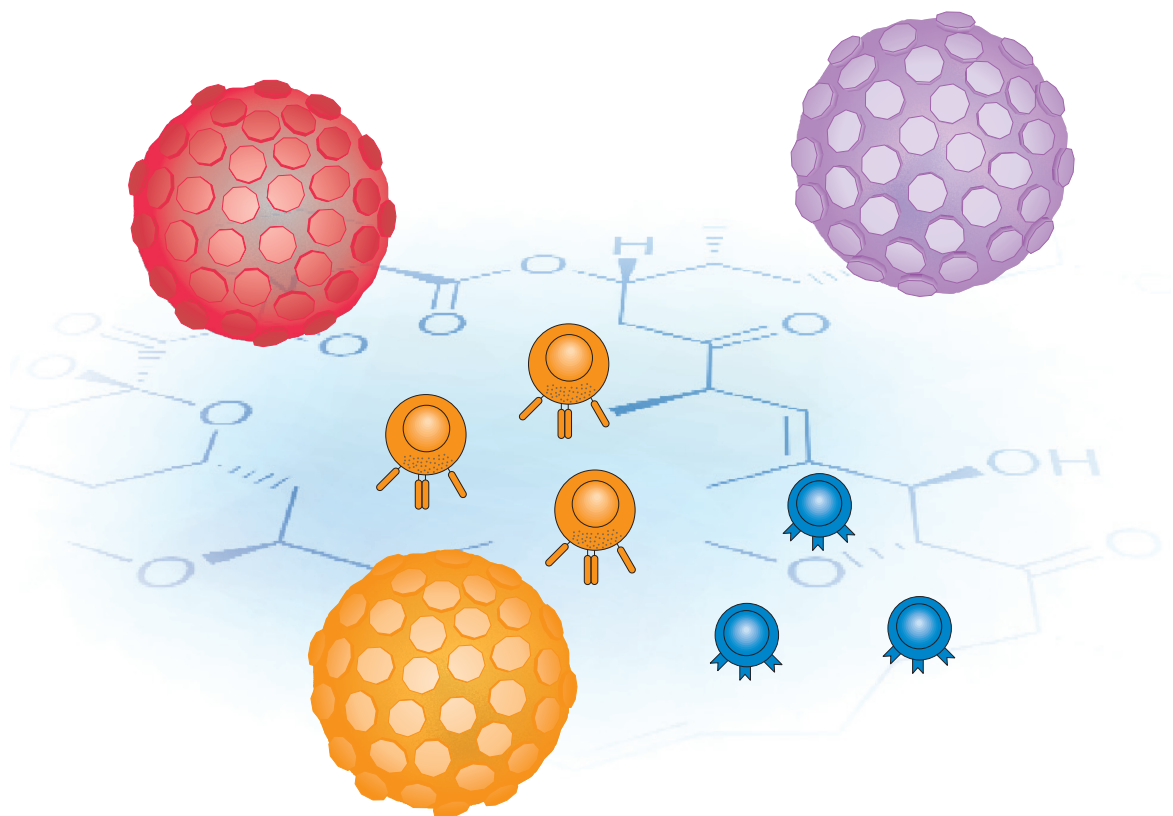


Sekundäre Immundefekte

Dr. Kirsten Wittke

unter Mitarbeit von
Dr. Stephan Fuhrmann
Priv.-Doz. Dr. Leif Gunnar Hanitsch
Dr. Claudia Kedor Peters
Prof. Dr. Il Kang Na
Dr. Ulrich Salzer
Priv.-Doz. Dr. Claudia Wehr

Sonderdruck von Kapitel 3. Sekundäre Immundefekte bei entzündlich-rheumatischen, hämatologischen/onkologischen Erkrankungen und HIV



Wittke, Kirsten:

Sekundäre Immundefekte/Kirsten Wittke.–

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2026

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-2455-3

© 2026 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma CSL Behring GmbH für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnte.

***Hinweis:** In diesem Buch stehen die geschlechtsneutralen Begriffe für Personen wie “Patient(en)” und andere (außer bei eindeutiger Geschlechtsdifferenzierung) bei ihrer Verwendung stets gleichbedeutend für alle Patienten und andere (m/w/d)*

Autoren

Dr. med. Stephan Fuhrmann
Praxis für Hämatologie und Onkologie Berlin Mitte

Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. med. Leif Gunnar Hanitsch
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 4.

Dr. med. Claudia Kedor Peters
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 3.

Prof. Dr. med. Il Kang Na
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie / CVK
Charité- Universitätsmedizin Berlin

Kap. 3., 4.

Dr. med. Ulrich Salzer
Rheumatologisches/ Immunologische Servicelabor
Klinik für Rheumatologie und Klin. Immunologie und Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)
Uniklinik Freiburg

Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Wehr
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Uniklinik Freiburg

Kap. 3., 5.

Dr. med. Kirsten Wittke
AB Immundefekte und postinfektiöse Erkrankungen
Medizinische Immunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Kap. 1., 3., 4., 5.

3. Sekundäre Immundefekte bei entzündlich-rheumatischen, hämatologischen/onkologischen Erkrankungen und HIV

3.1. SID bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein höheres Infektionsrisiko auf. Viele Faktoren spielen hierbei eine Rolle. Diese könnten sich in drei Hauptkategorien einteilen: krankheits-, patienten- und medikamentenbezogene Faktoren.

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind gekennzeichnet durch ein dysreguliertes Immunsystem, welches typischerweise zu Autoimmunphänomenen führt. Diese Immundysregulation bewirkt auch oft eine zelluläre Dysfunktion mit Leukozytopenie (Felty-Syndrom, SLE) oder Leukozytose (aktive RA, Infektion), Lymphozytopenie (SLE) oder Lymphozytose, Eosinophilie (Vaskulitis), veränderte Zytokinproduktion und eine Hyper- (Sjögren-Syndrom) oder Hypogammaglobulinämie (nephrotisches Syndrom). Neben den krankheitsbedingten Faktoren spielen noch die patientenbezogenen Faktoren (z.B. Alter, Komorbiditäten und Lifestyle) eine Rolle beim Infektionsrisiko von Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung. Darüber hinaus ist die medikamentöse Therapie (Art und Dosis der Immunsuppression/-modulation) die Hauptursache von sekundären Immundefekten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen [1].

Manchmal ist auch das autoimmunologische Phänomen die erste Manifestation eines angeborenen Immundefekts/primären Immundefekts (PID) (☞ Kap. 5.). So gibt es zum Beispiel bei der Diagnose eines CVID zunehmend Erkenntnisse, insbesondere durch die Entdeckung und phänotypische Charakterisierung der monogenen PID, dass die primäre Immundefizienz und die Autoimmunität gemeinsame pathogenetische Wege teilen [2].

In diesem Kapitel werden am Beispiel von vier entzündlich-rheumatische Erkrankungen Störungen des Immunsystems, die zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen können, aufgeführt. Auch werden am Ende dieses Kapitels die Substanzen be-

leuchtet, welche im Rahmen der rheumatologischen Grunderkrankung eingesetzt werden und zu einer Störung der Immunabwehr führen können.

Sehr hilfreich ist ebenso das “RABBIT-Infektions-Score” unter <https://biologika-register.de/rabbit/risikoscore-fuer-infektionen/>. Anhand dieses Scores wird anhand epidemiologischer Vergleichsdaten die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten in den kommenden 12 Monaten an einer schwerwiegenden Infektion zu erkranken ermittelt.

3.1.1. SID und rheumatoide Arthritis (RA)

Bei der rheumatoiden Arthritis ist eine Neutropenie ein Zeichen von hoher Krankheitsaktivität. Bei gleichzeitiger Splenomegalie wird diese Anomalie Felty-Syndrom genannt.

3.1.2. SID und systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Patienten mit systemischem Lupus erythematodes präsentieren häufig mit einer Neutropenie, welche auch mit der Krankheitsaktivität korreliert. Möglicherweise beruht diese Neutropenie auf der Wirkung von Antigranulozytenantikörpern sowie einer gesteigerten Apoptose- und folglich höheren Nekroserate. Da die Makrophagen ebenso in der Funktion gestört sind, ist die Beseitigung der apoptotischen und nekrotischen Granulozyten eingeschränkt. Darüber hinaus führen der Komplementmangel (C1, C4) und die Beeinträchtigung der Interleukin-12-Sekretion zu einem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen. Bei dem nephrotischen Syndrom kommt es zu einer Hypogammaglobulinämie, welche das Risiko für bakterielle Infektionen weiter erhöht [5].

3.1.3. SID und Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine systemische Autoimmunerkrankung, welche durch die Entzündung von Speichel- und Tränendrüsen und die sogenannte Sicca-Symptomatik charakterisiert ist. Die Beteiligung anderer Organe (u.a. Lunge, Niere, ZNS) kann zu einer erhöhten Morbidität und

Mortalität führen. B-Zell-Lymphome kommen gehäuft bei Patienten mit Sjögren-Syndrom vor, insbesondere wenn Risikofaktoren vorliegen, wie z.B. Splenomegalie, Lymphadenopathie, ESSDAI-Score > 5). Etwa ein Drittel der Patienten weisen Zytopenien auf, in 10-25 % kann eine Hypokomplementämie (C3 und/oder C4) vorkommen. Es besteht häufig eine polyklonale Hypergammaglobulinämie, bei etwa 20 % der Patienten kann eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) auftreten [3].

3.1.4. SID und Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung, die durch das Vorhandensein von nicht verkäsenden epithelioiden Granulomen gekennzeichnet ist. Es wird eine akute und chronische Form unterschieden. Die akute Sarkoidose hat als Merkmale die Trias: Erythema nodosum, mediastinale Lymphadenopathie und Sprunggelenk-(Peri-)Arthritis und ist als Löeffgren-Syndrom bekannt. Selten kommt es zum Heerfordt-Syndrom mit peripherer Fazialisparese, Uveitis anterior, Granulomatöse Parotis und Fieber. Bei der chronischen

Sarkoidose kann jedes Organ betroffen sein. Die Lunge ist das am häufigsten betroffene Organ, weitere Manifestationen sind: Milz, Augen, Leber, periphere Lymphknoten, Parotis, Nieren, Haut, Muskeln, Nervensystem, Herz, Gelenke. Die Erhöhung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors weist auf eine Aktivierung der T-Lymphozyten hin. Dieser Wert ist nicht spezifisch für die Sarkoidose, kann jedoch als Aktivitätsmarker in der Verlaufsbeurteilung genutzt werden und eignet sich besser zur Vorhersage einer Sarkoidose als das erhöhte ACE. Es wird jedoch bei etwa 50 % der Patienten mit Sarkoidose eine Lymphozytopenie beobachtet. Eine niedrige CD4-, CD8- und CD19-Zahl geht mit einer schweren Beteiligung von Organsystemen und einer schlechten Prognose einher. Dieser Befund könnte darauf hindeuten, dass die Lymphozyten im peripheren Blut aufgrund einer verstärkten Infiltration der Zielorgane dezimiert sind. Es wird angenommen, dass bei Sarkoidose eine Dysregulation der adaptiven Immunität (zellulär und humoral) vorliegt, die die Patienten für Infektionen prädisponiert. Eine Eosinophilie wird

	Leukozyten	Lymphozyten	Immunoglobuline	Weitere	Prä- oder maligne Erkrankungen
RA	Neutropenie (Felty), Leukozytose (Schub, Infektion)	Frühe RA T-CD-8 ↓, im Verlauf Memory-B ↓	↑ Gamma-globuline	↑, ↓ Thrombozyten	Non-Hodgkin-Lymphom
Sjögren-Syndrom	Neutropenie	↓T-CD4+ ist ein Risikofaktor für Entwicklung von Lymphom	↑	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie	MGUS, Non-Hodgkin-Lymphom
SLE	Neutropenie	Lymphozytopenie	↓ (nephrotisches Syndrom)	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie	Hämatologisch und nicht hämatologisch
SpA/PsA	–	–	–	–	–
Vaskulitis	Eosinophilie	↑	Unterschiedlich je nach Typ	–	Plattenepithel-Karzinom
Fiebersyndrome	Neutropenie/Neutrophilie	–	–	–	–
Sarkoidose	Eosinophilie	Lymphopenie	↑, ↓		Je nach Publikation Lymphome, Lungen- und Hautkrebs

Tab. 3.1: Überblick der möglichen Veränderungen im immunologischen Labor bei rheumatischen Erkrankungen.

bei etwa 35 bis 40 % der Sarkoidose-Betroffenen beobachtet [4].

Die Tab. 3.1 stellt ein Überblick der Veränderungen bei unterschiedlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar.

3.2. Therapiebedingte SID bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

3.2.1. Glukokortikoide

Glukokortikoide (GK) werden sehr häufig bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen angewendet. GK haben mehrere anti-inflammatorische und immunsuppressive Wirkungen. Sie hemmen die Makrophagendifferenzierung und die Zytokinproduktion, welche zu einer Unterdrückung der mikrobiziden Aktivität führen. GK beeinträchtigen die Funktion und Adhäsion der Neutrophile und die Reifung und Funktion der dendritischen Zellen. GK führen zu einer Lymphozytopenie aller Subpopulationen und hemmen die T-Zell-Aktivierung sowie die B-Zell-Proliferation und die IG-Produktion. Sowohl die Dosis als auch die Dauer sind mit Infektionen verbunden. So ist eine Dosis von 10 mg oder mehr Prednisolon mit einem 10fach erhöhten Risiko von Infektionen assoziiert, wobei insbesondere die Kombination von Risikofaktoren (Granulozytopenie, Immunglobulinmangel) kritisch ist.

Glukokortikoide in Kombination mit verschiedenen Basistherapeutika

Insbesondere in der Kombination mit weiteren Basistherapeutika stellen hohe GK-Dosen über längere Zeiträume einen Risikofaktor für Pneumonie mit *Pneumocystis jirovecii* dar. Bei B-Zell-depletierenden Therapien, gefolgt von Anti-TNF- α -Inhibitoren und einer GK-Dosis von ≥ 20 mg/d für länger als vier Wochen ist das Reaktivierungsrisiko bei chronischer Hepatitis B besonders hoch.

3.2.2. Cyclophosphamid (CYC)

CYC ist ein alkylierendes Mittel und übt seine Wirkung durch Schädigung der DNA aus. So werden schnell replizierende Zellen das Hauptziel von CYC, was eine Leukozytopenie zum Ergebnis hat. Auch unter Therapie mit Cyclophosphamid ist das Risiko von Infektionen höher. Dabei haben niedrigere Dosen ein niedrigeres Risiko gezeigt.

3.2.3. Mycophenolatmofetil (MMF)

MMF ist ein Prodrug der Mycophenolsäure und übt seine Wirkung aus, indem es die Inosin-5-Monophosphat-Dehydrogenase hemmt. MMF beeinträchtigt die T- und B-Lymphozytenproliferation und die Rekrutierung von Lymphozyten im Entzündungsherd.

3.2.4. Hydroxychloroquin (HCQ)

HCQ hat einen immunmodulierenden und protektiven Effekt auf Infektionen. Es beeinflusst die lysosomale Aktivität und hemmt die MHC-Klasse-II-Expression und die Antigenpräsentation.

3.2.5. Anti-TNF- α -Inhibitoren (z.B. Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab, Infliximab)

Anti-TNF- α -Inhibitoren gehen mit einem hohen Reaktivierungsrisiko einer latenten Tuberkulose einher. Die TNF- α -Inhibition (sowie die JAK-Inhibition) kann zu einem gesteigerten Risiko für Herpes zoster führen. Leuko- und Thrombozytopenie werden unter Therapie mit TNF-Inhibitoren berichtet.

3.2.5.1. IL-1-Inhibitoren (z.B. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept)

IL-1-Inhibitoren wie Anakinra sind für die Behandlung von rheumatoider Arthritis und anderen Formen der Arthritis zugelassen. Wegen des Effekts auf das Inflammasom ist diese Klasse der Biologika auch für die Behandlung autoinflammatorischer Syndrome sowie juveniler idiopathischer Arthritis und adultem Morbus Still indiziert. Neutropenien werden unter Therapie mit Rilonacept beschrieben.

3.2.6. IL-6-Inhibitoren (z.B. Tocilizumab, Sarilumab)

IL-6-Inhibitoren binden an den IL-6-Rezeptor oder an IL-6 selbst. IL-6 ist ein starker proinflammatorischer Mediator und beeinflusst u.a. Infektionen, Entzündung und Hämatopoese. Unter Therapie mit IL-6-Inhibitoren werden Leukopenie und Neutropenie berichtet.

3.2.7. IL-17-Inhibitoren (z.B. Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab)

IL-17 wird von Th17-Zellen gebildet und unterstützt die Produktion mehrerer Zytokine. Es sti-

	Leukozyten/ Lymphozyten	Immun- globuline	Impfantwort	Infektionen
Glukokortikoide	Neutrophilie Lymphozytopenie	↓	↓	Bakterielle, opportunistische und Pilzinfektionen, Herpes
Hydroxychloroquin	Selten Leukozyten ↓	IgA-Mangel	–	
Sulfasalazin	Leukozyten ↓	IgA-Mangel	–	
Methotrexat	Leukozyten ↓ Neutropenie		↓	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , Herpes zoster
Leflunomid	Leukozyten Neutropenie	↓	–	Obere und untere Atem- wegsinfektionen
Azathioprin	Leukozyten ↓	–	↓	
Cyclophosphamid	Leukozyten ↓	↓	↓	
MMF	selten Leukozyten ↓	↓	↓	
TNF-Blocker	Leukozyten ↓ Neutropenie	–	↓	Hepatitis B, TBC, Herpes zoster
IL-1-Inhibitoren	Neutropenie	–	–	Bakterielle Infektionen
IL-6-Inhibitoren	Neutropenie, Lym- phozytopenie (und Thrombozytopenie)	–	–	Bakterielle Infektionen, opportunistische Infektio- nen, Divertikulitis
IL-17-Inhibitoren	Neutropenie (und Thrombozytopenie)	–	–	Orale Kandidose, bakte- rielle Infektionen
IL12/23-Inhibitoren	–	–	–	Infektionen der oberen Atemwege
Rituximab	Neutropenie	↓	↓	Hepatitis B, Herpes zoster
Belimumab	Leukozyten ↓	↓	–	Herpes zoster
Anifrolumab	–	↓	↓	Herpes zoster und Atem- wegsinfektionen
Abatacept	Leukozyten ↓ (und Thrombozytopenie)	↓	↓	Hepatitis B, Herpes zoster und andere Viren der Herpesgruppe
JAK-Inhibitoren	Leukozyten ↓ Lymphozytopenie	↓	↓	Herpes zoster
TYK-Inhibitoren	Leukozyten ↓ Neutropenie (und Thrombozytopenie)	↓	↓	

Tab. 3.2: Zusammenfassung der möglichen Veränderungen im Blutbild, Immunglobulinspiegel, Impfantwort und Infektionsrisiko bei in der Rheumatologie oft eingesetzten Medikamenten.

muliert Keratinozyten, Synoviozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Neutrophile. Unter Therapie mit IL-17-Inhibitoren kann eine Neutropenie, seltener eine Thrombozytopenie auftreten.

3.2.8. IL-12/23-Inhibitoren (z.B. Ustekinumab, Guselkumab, Risankizumab)

► IL-12- bzw. IL-12/23-Inhibitoren binden an die jeweiligen Zytokine und bewirken somit u.a. eine Unterdrückung der NK-Zell-Aktivierung, CD4+-T-Zell-Differenzierung und -Aktivierung. Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege, werden als mögliche Nebenwirkungen beschrieben.

3.2.9. Ko-Stimulation-Blockade (z.B. Abatacept)

Abatacept verhindert die Bindung von CD28 an seinen Rezeptor (CD80/CD86). So wird die T-regulatorische Aktivität unterdrückt und folglich die erhöhte T-Zell-Effektoraktivität. Unter Therapie mit Abatacept können neben Anämie auch eine Verminderung der CD4-T-Zellzahl auftreten.

3.2.10. B-Zell-Depletion und -Inhibition (Rituximab, Belimumab, Anifrolumab)

Rituximab

📖 Kapitel Onkologie

Belimumab

Belimumab ist das erste biologische Präparat welches für die Behandlung von SLE und Lupus-Nephritis zugelassen wurde. Es hemmt BlyS (*B-lymphocyte Stimulator*), welches eine Rolle in der Differenzierung von unreifen zu ausgereiften B-Zellen sowie beim Immunglobulinklassenwechsel und der Immunglobulinproduktion spielt. Die CD20-B-Zellen sind unter Belimumab vermindert, während die Gedächtnis-B- und -T-Zellen erhalten bleiben. Eine Hypogammaglobulinämie wird bei 2 % der SLE-behandelten Patienten beschrieben.

Anifrolumab

Anifrolumab ist ein Typ-1-Interferon-Inhibitor, der von der FDA zur Behandlung des systemischen Lupus erythematosus zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen wurde. Anifrolumab erhöht das

Risiko für Atemwegsinfektionen und Herpes zoster.

► COVID-19

Vor allem bei schwerer Immunsuppression mit z.B. B-Zell-Depletion, Cyclophosphamid, Mycophenolatmofetil, JAK-Inhibitoren, Prednisolon-Dosen ≥ 20 mg/d oder auch Kombinationstherapien ist das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf mit COVID-19 und auch Immundysregulationen erhöht.

Literatur

1. Stefanski A-L, T Dörner, C Kneitz. Einfluss von Grunderkrankung und Immunsuppression auf die Immunkompetenz bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Zeitschrift für Rheumatologie 2024;83.2: 87-97.
2. Sogkas G et al. Ann Rheum Dis 2021;80:392-399.
3. Zehrfeld N, Witte T, Ernst D. Update Sjögren-Syndrom. Zeitschrift für Rheumatologie 2024;83(3):217-228.
4. Bergner R Sarkoidose. Zeitschrift für Rheumatologie 2023;82(5):389-403.
5. Chan SCW, Lau CS. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. Rheumatol Immunol Res 2021; 2(3):131-138.

3.3. SID bei hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen

Sekundäre Immundefekte erhöhen das Risiko für Infektionen, welche einen wesentlichen Faktor der Therapie-assoziierten Mortalität bei hämatologischen und onkologischen Patienten darstellen. Eine Vielzahl an Immundefekten einschließlich Immundysregulationen kann Folge der malignen Erkrankung selbst sein.

Besonders gut untersucht sind diese für die chronisch lymphatische Leukämie und das Multiple Myelom.

Für die CLL konnte eine Korrelation zwischen dem Grad an Immundysregulationen und dem Stadium der Erkrankung gezeigt werden [1]. Auch bei anderen Lymphomen (insbesondere T-Zell-Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen) besteht klinisch ein Immundefekt bereits durch die Grunderkrankung selbst.

Therapie-induzierte Immundefekte sind zahlreich und im Folgenden ist eine Auswahl wesentlicher Substanzklassen zusammengefasst.

Zu den Immundysregulationen gehören vor allem Autoimmunreaktionen unter Checkpoint-Inhibitoren und Phosphatidylinositol-3-Kinase δ (PI3K δ)-Inhibitoren (s.u.).

3.3.1. CLL

Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Infektionsrisiko, selbst ohne laufende Therapie. Besonders häufig treten bakterielle Atemwegs-, Harnwegs- und Blutstrominfektionen auf. Aber auch opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis*-Pneumonie oder Herpes zoster oder selten auch fungale Infekte können bei unbehandelten CLL-Patienten auftreten.

Das Infektionsrisiko wird durch Faktoren wie höheres Alter, niedrige Immunglobulinspiegel und verminderte CD4-Zellzahlen beeinflusst. Auch wenn Infektionen bereits ohne CLL-spezifische Behandlung häufig sind, kann eine immunsuppressive Therapie das Infektionsrisiko weiter erhöhen (s.u.). Die Impfantworten können aufgrund der CLL-Erkrankung eingeschränkt sein [2].

3.3.2. Multiples Myelom

Patienten mit Multiplem Myelom (MM) haben ein stark erhöhtes Infektionsrisiko, das bereits unabhängig von der Therapie besteht. Studien zeigen, dass sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa fünfmal höheres Risiko haben Infektionen zu entwickeln. Dieses Risiko steigt im ersten Jahr nach der Diagnose sogar auf das Siebenfache an. Eine Kohortenstudie berichtete, dass 35,9 % der neu diagnostizierten MM-Patienten innerhalb der ersten drei Monate Infektionskomplikationen erlitten [3].

Atemwegsinfektionen sind die häufigsten, wobei bakterielle Infektionen dominieren. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörungen und langjährige B-Zell-depletierende Therapien (s.u.) verstärken die Infektneigung beim MM.

3.4. Therapiebedingte SID in der Hämato-/Onkologie

3.4.1. Anti-CD20-Antikörper

CD20 wird auf B-Lymphozyten exprimiert und bei Differenzierung zu Plasmazellen herunterreguliert. Die Mehrheit der Daten liegt für Rituximab vor. Die B-Zell-Depletion unter Anti-CD20-Antikörpertherapie ist bei der Mehrheit der Patienten vorübergehend (~6-9 Monate), auch wenn ein Teil der Patienten jedoch länger andauernde B-Zell-Reifungsstörungen bzw. eine persistierende B-Zell-Aplasie zeigt. Es können schwere Neutropenien auftreten, die teilweise auch verzögert sind (Obinutuzumab > Rituximab) [4].

Bakterielle und virale Infekte sind als häufige Nebenwirkung von Rituximab beschrieben. Typisches Infektprofil der Hypogammaglobulinämie sind rezidivierende, respiratorische Infekte, häufig mit bekapselten Erregern (Haemophilus, Pneumokokken). Die Prävalenz der Hypogammaglobulinämie variiert je nach Grunderkrankung und Begleittherapie. Das Risiko für Hepatitis-B-Reaktivierungen ist durch den Mangel an B-Zellen und damit auch Antikörper-bildenden Zellen erhöht.

3.4.2. BCL2-Inhibitoren

Venetoclax ist der erste durch die EMA zugelassene BCL-2-Inhibitor. Neben der selektiven Hemmung des anti-apoptotischen Proteins BCL-2 inhibiert Venetoclax auch BCL-XL mit deutlich niedrigerer Affinität. BCL-2 kontrolliert den intrinsischen Apoptose-Signalweg und ist in bestimmten Tumorentitäten, wie der CLL, überexprimiert. Die Hemmung von BCL-2 treibt die malignen Zellen in die Apoptose. BCL-2 ist auch wichtig für das Überleben von neutrophilen Vorläuferzellen, was die unter Therapie häufig auftretenden Neutropenien erklären könnte.

Das Auftreten von Infektionen und Neutropenien variiert in Abhängigkeit von Grunderkrankung (lymphatisch/myeloisch), Vortherapie(n) bzw. Kombinationstherapiepartnern. Am häufigsten treten Pneumonien auf, aber auch opportunistische Infektionen sind beschrieben [5].

3.4.3. BCR-ABL-Tyrosinkinase-inhibitoren

BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren (wie z.B. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib und Ponatinib, Asciminib) blockieren die Aktivierung des BCR-ABL-Proteins, das Treiberprotein der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML). Als Multikinaseinhibitoren hemmen sie auch weitere Tyrosinkinasen wie SRC, KIT und PDGFR. Auswirkungen auf physiologische Immunzellen können eine Verminderung der Aktivität von T-Zellen und Natürlichen Killerzellen umfassen. Die Differenzierung und Funktion von dendritischen und regulatorischen Zellen werden gehemmt und die Impfantworten in behandelten Patienten sind vermindert. Neutropenien können auftreten, aber schwere Infektionen treten selten auf.

3.4.4. Bispezifische Antikörper, die gegen B-Zell-targets gerichtet sind (CD19, CD20, BCMA)

Bispezifische Antikörper erkennen zwei Zielstrukturen gleichzeitig. Derzeit zugelassen sind bispezifische Antikörper, die simultan CD3+-T-Zellen und B-Zell-Antigene binden. Sie sind gegen CD19 (z.B. Blinatumumab), CD20 (z.B. Mosunetuzumab, Glofitamab) und BCMA (z.B. Teclistamab) gerichtet. Diese bispezifische Bindung schafft eine lokale Zellnähe, die eine T-Zell-Aktivierung und Lyse der malignen Zellen mit CD19-, CD20- bzw. BCMA-Expression ermöglicht. Glofitamab weist hierbei eine einzigartige bivalente Bindung an CD20 auf.

CD19 und CD20 werden auch auf physiologischen B-Zellen exprimiert. BCMA wird bevorzugt von reifen B-Zellen exprimiert und spielt eine Rolle für das Überleben langlebiger Plasmazellen im Knochenmark. Konsequenterweise induzieren diese bispezifischen Antikörper eine schnelle und langanhaltende Depletion von B-Zellen/Plasmazellen und mittelfristig substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämien. Daneben werden Neutropenien beobachtet.

CD19/CD20

Schwere Infekte, hierunter Septitiden und Pneumonien, treten vor allem bei vorbehandelten Tumorpatienten bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung auf. Einzelne invasive Pilzinfektionen sind auch beobachtet worden.

BCMA

Schwere Infektionen treten bei 40 % der behandelten Patienten auf, hier insbesondere bakterielle und virale Infektionen (führend Herpesviren), wohingegen opportunistische Infektionen seltener beobachtet werden. Der resultierende humorale Immundefekt ist bei BCMA-Targets ausgeprägter als bei CD19/CD20-Targets [6].

3.4.5. BTK-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren hemmen die BTK und damit den BTK-vermittelten B-Zellrezeptor-Signalweg irreversibel (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) oder reversibel (Pirtobrutinib). BTK ist wesentlich involviert in der B-Zell-Regulation in Bezug auf Überleben, Differenzierung, Aktivierung und Interaktion mit anderen Zellen. BTK ist auch in Funktionen des angeborenen Immunsystems wie z.B. Makrophagen und neutrophilen Granulozyten involviert. Über die BTK-Inhibitoren kommt es aufgrund der Inhibition der IL-2-induzierbaren Kinase (ITK) auch zu einer verminderten Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. Die am häufigsten beschriebenen Infektionen sind Pneumonien, gefolgt von oberen Atemwegsinfekten und Harnwegsinfekten. Die Inzidenzen variieren nach Tumorentität und vorthera-pierte Patienten zeigen höhere Infektionsraten als unbehandelte Patienten. Auch gibt es Fallserien zu Hepatitis-B-Reaktivierungen und invasiven Pilzinfektionen. Das Risiko von Infekten ist insbesondere in den ersten sechs Monaten der Therapie erhöht, danach kommt es häufig zu einer partiellen Immunrekonstitution [7].

3.4.6. CAR-T-Zellen

CAR-T-Zellen sind gentechnologisch veränderte T-Zellen von Patienten, die einen chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Die ersten CAR-T-Zellen, die zurzeit zugelassen sind, richten sich gegen CD19 (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagene-Maraleucel) und BCMA (Ciltacabtagene-Autoleucel und Idecabtagene-Vicleucel). CD19 und BCMA werden auf malignen und physiologischen B-Zellen exprimiert. Während eine CD19-gerichtete Therapie Plasmazellen nicht depletiert, werden von BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen auch Plasmazellen depletiert.

Nach CD19/BCMA-CAR-T-Zell-Therapie treten neben Hypogammaglobulinämien auch Zytopenien auf, die auf eine durch CAR-T-Zell-Therapie induzierte Myelosuppression hindeuten. Diese Zytopenien, hier insbesondere Neutropenien, können auch mehrere Wochen-Monate andauern.

3.4.7. Immuncheckpoint-Inhibitoren

Immuncheckpoint-inhibierende Antikörper (ICI), die gegen CTLA4, PD-1 und PD-L1 gerichtet sind, blockieren deren Signalwege und verhindern die Inhibition der T-Zell-Aktivierung, so dass Tumor-reaktive T-Zellen in der Lage sind eine effektive Anti-Tumorantwort aufzubauen. Zugelassene Antikörper sind Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab.

CTLA4 wird transient nach Aktivierung auf der Oberfläche von Effektor-T-Zellen bzw. konstitutiv auf regulatorischen T-Zellen exprimiert. PD-1 findet sich auf aktivierten und erschöpften T-Zellen, naiven und aktivierten B-Zellen sowie auf dendritischen Zellen und Monozyten. PD-L1 ist auf aktivierten T-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten, aber auch auf nicht-hämatopoetischen Zellen wie Endothelzellen exprimiert. PD-1 und seine Liganden spielen eine wichtige Rolle in der Regulation von Immunantworten und der Immunabwehr. ICI verursachen somit neben einer Immundefizienz auch Symptome der Immundysregulation. Diese *“Immune-related Adverse Events”* (irAEs) können jedes Organsystem betreffen, besonders häufig betroffen sind die Haut, der Darm und die Lunge. ICI sind mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert. Hierbei begünstigt zum einen die durch ICI dysregulierte Immunität Infekte. Zum anderen steigt das Risiko für insbesondere opportunistische Infekte, wenn immunvermittelte Nebenwirkungen als Folge der ICI-Therapie immunsuppressiv (zumeist mit Steroiden) behandelt werden müssen.

3.4.8. JAK-STAT-Inhibitoren

JAK2 ist durch Mutationen in Myelofibrose und Polycythaemia vera hyperaktiv, so dass eine Unterbindung des JAK2/STAT-Signalweges somit anti-Tumor-wirksam ist. Ruxolitinib wurde als erster selektiver Inhibitor der Kinasen JAK1 und JAK2 zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen. Weitere für die Therapie der Osteomyelofibrose

zugelassene JAK2/STAT-Inhibitoren sind Fedratinib und Momelotinib. Da die JAK-STAT-Kaskade physiologischerweise einen Hauptsignalweg für Zytokine darstellt, die eine kritische Rolle in der Immunabwehr und Immunregulation spielen, kommt es über die Blockade von JAK1/2 zur Abschwächung der T-Zell-Funktion über Inhibition der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und der NK-Zell-Funktion über Reifungsdefekte und reduzierte Aktivierung. Eine Einschränkung der Funktion dendritischer Zellen führt zudem zu einer verminderten T-Zell-Aktivierung.

Bei Patienten mit Myelofibrose steigen Infektionen besonders in den ersten Monaten der Therapie an, wobei es sich hauptsächlich um milde/mäßige Infektionen, vorwiegend bakterielle Atemwegsinfekte und Harnwegsinfekte, aber auch virale Infektionen und Pilzinfektionen, handelt [8].

3.4.9. mTOR-Inhibitoren

mTOR-Proteine hemmen als Serin/Threonin-Proteinkinasen zelluläre Prozesse wie Zellwachstum, Transkription/Translation und Apoptose und können damit Tumorwachstum einschränken. Zudem ist mTOR in der Differenzierung, Aktivierung und Zytokinproduktion unterschiedlicher Immunzellen einschließlich T-Zellen, B-Zellen, neutrophilen Granulozyten und dendritischen Zellen involviert, so dass die Hemmung von mTOR angeborene und erworbene Immunantworten schwächt.

Infektionen treten bei bis zu einem Drittel der Behandelten auf, wobei obere Atemwegsinfekte und Pneumonien prädominieren. Bezüglich einer Behandlung mit Temsirolimus oder Everolimus gab es keine signifikanten Unterschiede [9]. Sapanisertib, ein neuerer selektiver dualer Inhibitor von mTORC-1 und -2 wird in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt, ohne die Rate an Infektionen oder immungsvermittelter Reaktionen zu erhöhen.

Neben den Infektionen tritt auch eine nicht-infektiöse Pneumonitis auf, deren Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Limitierte Daten lassen eine immunologische Pathogenese i.S. einer zellvermittelten Autoimmun- oder verzögerten Hypersensitivitätsreaktion vermuten.

3.4.10. Phosphatidylinositol-3-Kinase δ / AKT-Inhibitoren

PI3K δ ist in lymphatischen Zellen hoch exprimiert. PI3K δ reguliert die Homöostase und Funktion von B-Zellen und ist in Chemokin-/Zytokin-Signalwegen von Immunzellen involviert. In malignen B-Zellen führt die Hemmung der hyperaktiven PI3K δ zur Unterbindung des PI3K δ /Akt-Signalweges und damit zur Apoptose.

Drei initiale Studien mit dem selektiven Inhibitor der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase δ (PI3K δ) Idelalisib (GS-US-312-0123/0124/0125), die ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen (Sepsis, PJP und CMV) mit Todesfolge ergeben hatten, wurden frühzeitig beendet. In den Folgestudien mit Idelalisib traten am häufigsten schwere Infekte Pneumonien und Septitiden auf, wobei diese vergleichbar häufig waren zur Kontrollkohorte Rituximab mono. In der Kombination von Idelalisib mit Bendamustin und Rituximab zeigte sich ein Anstieg an infektiösen Komplikationen wie Pneumonien und Septitiden. Es sind Einzelfälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Idelalisib-Therapie aufgetreten, hier wurde Idelalisib jedoch im Kontext anderer immunsuppressiver Therapeutika angewendet, für die bereits eine Assoziation mit PML bekannt ist.

Insgesamt treten infektiöse Komplikationen und Autoimmunerkrankungen vermehrt in der Behandlung von Therapie-naiven oder weniger vorbehandelten als von rezidierten/refraktären Patienten auf [10].

In den PI3K δ /Akt-Signalweg greifen auch therapeutisch eingesetzte Inhibitoren von AKT (wie z.B. Capivasertib) und SYK (wie z.B. Fostamatinib und Entospletinib) ein. Die SYK-Inhibitoren Fostamatinib und Entospletinib hemmen die zytosolische Milztyrosinkinase (*"spleen tyrosine kinase"*, Syk). Sie werden u.a. bei der ITP eingesetzt sowie bei der AML und CLL geprüft. SYK interferiert mit dem zytoskeletalen Rearrangement während der Phagozytose und dem B-Zell-Rezeptor-Signaling und hat Einfluss auf die Autoantikörperproduktion.

3.4.11. Autologe Blutstammzelltransplantation

In der frühen Phase nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) besteht ein hohes Risiko

für bakterielle Infektionen, die Prävalenz liegt bei 70-80 %. Insgesamt besteht neben bakteriellen Infekten trotz des als moderat eingestuften Infektionsrisikos eine erhöhte Anfälligkeit für opportunistische Infektionen. Virale Infektionen, insbesondere durch das Varizella-Zoster-Virus (VZV), treten bei 15-20 % auf. Auch das Risiko für eine Reaktivierung des Zytomegalievirus (CMV) ist erhöht.

3.4.12. Allogene Blutstammzelltransplantation

Nach einer allogenen Blutstammzelltransplantation (allo-HSCT) kommt es zu einer Erneuerung des Empfängerimmunsystems durch Spenderzellen, dessen vollständige Regeneration 1-3 Jahre dauern kann, abhängig von Alter, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Immunsuppression. Insbesondere ältere Patienten mit chronischer GvHD haben oft längerfristige T- und B-Zell-Defizite, was das Infektionsrisiko erhöht.

In der frühen Phase nach Transplantation dominieren bakterielle und fungale Infektionen, während später virale Reaktivierungen (z.B. CMV, EBV) häufiger auftreten. Patienten mit cGvHD und intensiver Immunsuppression (z.B. durch Glukokortikoide, Ruxolitinib, Ibrutinib) haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen, funktionelle Asplenie und Immunglobulinmangel.

Literatur

1. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, Chanan-Khan AA, Bowen D, Conte M, Schwaiger S, Slager SL, Van Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer* 2015;121(17): 2883-91.
2. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018(1):57-70.
3. Bove V, Riva E, Vásquez J, Peña C, Seehaus C, Samanez C, Bustos J, Hernández M, Fernández J, Ríos O, Rodríguez Y, Figueroa I, Fantl D, Malpica L. Epidemiology and risk factors for the development of infectious complications in newly diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter prospective cohort study in Latin America. *JCO Glob Oncol* 2022;8:e2200068.

4. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1101-10.
5. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, Gerecitano JF, Kim SY, Potluri J, Busman T, Best A, Verdugo ME, Cerri E, Desai M, Hillmen P, Seymour JF. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2018;24(18):4371-4379.
6. Alshammari F, Alrajhi AM, Howaidi J. Risk of infections in bispecific antibody therapy for multiple myeloma: a comprehensive review of literature. *Hematology* 2025;30(1):2448898.
7. Baraté C, Scortechini I, Ciofini S, Picardi P, Angeletti I, Loscocco F, Sanna A, Isidori A, Sportoletti P. Management of infections for patient treated with ibrutinib in clinical practice. *Front Oncol* 2024;14:1428464.
8. Tremblay D, King A, Li L, Moshier E, Coltoff A, Koshy A, Kremianskaya M, Hoffman R, Mauro MJ, Rampal RK, Mascarenhas J. Risk factors for infections and secondary malignancies in patients with a myeloproliferative neoplasm treated with ruxolitinib: a dual-center, propensity score-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(3):660-667.
9. Nozawa M, Ohzeki T, Tamada S, Hongo F, Anai S, Fujimoto K, Miki T, Nakatani T, Fukasawa S, Uemura H. Differences in adverse event profiles between everolimus and temsirolimus and the risk factors for non-infectious pneumonitis in advanced renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(4):790-5.
10. Hus I, Puła B, Robak T. PI3K Inhibitors for the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Current status and future perspectives. *Cancers (Basel)* 2022;14(6): 1571.

3.5. HIV/AIDS

Der humane Immundefizienzvirus (HIV) infiziert verschiedene Zellen des menschlichen Immunsystems (u.a. CD4+-T-Zellen, Makrophagen). Eine HIV-Infektion führt durch eine Reihe von Mechanismen zu niedrigen CD4+-T-Zell-Werten, dazu gehören die direkte Abtötung infizierter Zellen durch Viren, Apoptose nicht infizierter Bystander-Zellen sowie die Abtötung infizierter CD4+-T-Zellen durch CD8+-zytotoxische Lymphozyten, die infizierte Zellen erkennen. Bei Absinken der

CD4+-T-Zellen unter ein kritisches Niveau steigt zunehmend das Risiko für opportunistische Infektionen und es entsteht das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS). Ohne Behandlung beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit nach einer HIV-Infektion schätzungsweise 9 bis 11 Jahre, abhängig vom HIV-Subtyp [1].

Seit 1996 ist die hochaktive antiretrovirale Therapie (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*, HAART) in Europa, den USA und Australien breit verfügbar und die Mortalität bei HIV-Infizierten ist dramatisch gesunken, hauptsächlich durch die Abnahme der Häufigkeit opportunistischer Infektionen.

In der frühen Phase der HAART kommt es zu einem raschen Anstieg der CD4+-T-Lymphozyten. Mehrere Beobachtungsstudien zeigten, dass dennoch das Risiko opportunistischer Infektionen in den ersten drei Monaten nach Beginn der HAART erhöht bleibt. Das Risiko neuer opportunistischer Infektionen nimmt aber mit zunehmender HAART-Dauer signifikant ab. Eine zweiphasige Erholung der CD4+-T-Lymphozytenzahl könnte das kurzfristige Risiko bei langfristigem Schutzeffekt von HAART erklären. Unter einer HAART konnten zwei Phasen der Erholung der CD4+-T-Lymphozyten beschrieben werden, schneller Anstieg der CD4+-T-Zellen (CD4 + 5RO+) in den ersten 3-6 Monaten der HAART, langsamer Anstieg der CD4+-T-Zellen (CD4 + 5RA+, CD62L+ >6 Monate [2].

Die geschätzte Lebenserwartung von HIV-Infizierten unter HAART mit immunologischer Rekonstitution der CD4-Zellzahlen liegt nur wenige Jahre unter der der Allgemeinbevölkerung [3]. Immunologische Non-Responder (INR), die trotz vollständiger Virussuppression unter HAART die CD4+-T-Zellzahl nicht vollständig wiederherstellen können, haben jedoch ein höheres Risiko für nicht HIV-bedingte Morbidität und Mortalität. Die Definition von INR ist nicht einheitlich, häufig wird bei einem ausbleibenden Anstieg der CD4-T-Zellen >350/μl nach zwei Jahren HAART von INR gesprochen. Die angegebene Rate von INR unter HAART ist in der Literatur sehr unterschiedlich und liegt zwischen 10 und 40 %. Diskutierte Mechanismen bei INR sind u.a. eine verminderte Produktion von CD4+-T-Zellen, z.B. durch verminderte Knochenmarkreserve, eine beeinträchtigte

Thymusfunktion sowie eine persistierende Immunaktivierung und Inflammation.

Um die Immunrekonstitution zu verbessern, wird häufig eine Modifizierung oder Erweiterung des Therapieregimes empfohlen. In Studien waren Regime unter Verwendung von Integrasehemmern oder Proteasehemmern bei der Erhöhung der CD4+-T-Zellzahl den Regimen mit nichtnukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern überlegen [4].

Literatur

1. UNAIDS, WHO (December 2007). "2007 AIDS epidemic update" (PDF). p. 16
2. Yen YF, Chen M, Jen IA et al. Short- and long-term risks of highly active antiretroviral treatment with incident opportunistic infections among people living with HIV/AIDS. *Sci Rep* 2019;9:3476.
3. Trickey A et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV* 10(5):e295-e307.
4. Liu J, Ding C, Shi Y, Wang Y, Zhang X, Huang L, Fang Q, Shuai C, Gao Y, Wu J. Advances in mechanism of HIV-1 immune reconstitution failure: understanding lymphocyte subpopulations and interventions for immunological nonresponders. *J Immunol* 2024;212(11): 1609-1620.