

Tillæg til Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende
immunglobulinsubstitution
ved sekundære
immundefekter

*Kriterier ved behandling med CAR-T eller
bispecifikke antistoffer*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinrådet udarbejder tillæg til behandlingsvejledningen, hvis nye lægemidler bliver godkendt til sygdomsområdet, ved indikationsudvidelser, eller hvis der er offentliggjort anden data af betydning for lægemiddelbehandlingen inden for sygdomsområdet.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	18. februar 2026
Ikrafttrædelsesdato	18. februar 2026
Dokumentnummer	238141
Versionsnummer	1.0

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



1. Baggrund

Dette er et tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobulinsubstitution ved sekundær immundefekt (SID). I behandlingsvejledningen belyses, hvilke patienter, der skal tilbydes behandling med immunglobulin, hvilke lægemidler som kan ligestilles og kriterier for skift mellem forskellige immunglobuliner, dosisjustering og seponering. Behandlingsvejledningen inkluderer patienter med maligne hæmatologiske sygdomme (herunder CLL, MM, non-Hodgkins lymfom) og patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Tillægget vedrører specifikt anbefaling om brug af immunglobulinsubstitution hos patienter med malign hæmatologisk sygdom, som har modtaget behandling med bispecifikke antistoffer eller *Chimeric Antigen Receptor T-celleterapi* (CAR-T) rettet mod B-celle- eller plasmacelleantigener, da disse behandlinger kan forårsage lave niveauer af immunglobuliner. Medicinrådet har i de senere år har anbefalet flere nye behandlinger i form af CAR-T (liso-cel, cilta-cel, axi-cel, tisa-cel) og bispecifikke antistoffer (teclistamab) til indikationerne myelomatose, lymfom og akut leukæmi.

I de Nationale retningslinjer for CAR-T behandling hos voksne fra 2025 udgivet af Dansk Hæmatologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Immunologi er angivet, at "*Mange patienter vil have behov for immunglobulinsubstitution*" [1]. Specifikke kriterier for anvendelse af immunglobulinsubstitution uddybes dog ikke, og der er derfor behov for at opdatere Medicinrådets behandlingsvejledning med henblik på at præcisere kriterierne for anvendelse af immunglobulinsubstitution for patienter med hæmatologisk sygdom i behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer.

2. Introduktion

2.1 Behandling med CAR-T og bispecifikke antistoffer

CAR-T er en avanceret immunterapi, hvor patientens egne T-celler høstes og genetisk modificeres til at genkende bestemte mål (antigener) på tumorceller. Efter modifikationen infunderes T-cellerne tilbage i patienten med det formål, at de skal angribe tumorcellerne og slå dem ihjel. Behandlingen gives som en enkelt infusion [2].

Bispecifikke antistoffer er konstrueret til at binde til både et antigen på en tumorcelle og et antigen på patientens immunceller (typisk på T-celler). Denne dobbeltbinding bringer tumorcellen og T-cellen i tæt kontakt, hvilket aktiverer T-cellen til at slå tumorcellen ihjel. Behandlingen administreres kontinuerlig, enten i en tidsbegrænset periode eller indtil sygdomsprogression [3].

De enkelte CAR-T og bispecifikke antistoffer adskiller sig bl.a. ved at have forskellige mål antigener (*targets*) på tumorceller, fx BCMA på plasmaceller ved myelomatose eller CD19 på B-celler ved diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og akut lymfoblastær leukæmi (ALL) [2]. Da målantigenerne ofte ikke kun udtrykkes på tumorceller, men også på patientens normale celler, kan behandling med CAR-T og bispecifikke antistoffer medføre en betydelig reduktion af disse celletyper. Denne mekanisme betegnes en '*on-target/off-tumor*'-effekt, fordi den rammer det tilsigtede antigen, men på raske celler. Når plasmaceller elimineres, ophører den eksisterende produktion af immunglobuliner, mens elimination af normale modne B-celler hæmmer dannelsen af nye immunglobulin-producerende plasmaceller via B-celle-differentiering. Eksisterende plasmaceller kan dog fortsætte med at producere immunglobuliner, indtil deres naturlige levetid ophører [4].

Hypogammaglobulinæmi (HGG) betegner en tilstand med nedsat koncentration af immunglobuliner, primært IgG, som er den mest dominerende og antistofklasse i blodet. HGG defineres ofte ved en tærskelværdi på IgG < 4 g/L. Når IgG falder under et vist niveau, kompromitteres kroppens evne til at neutralisere patogener og forebygge



infektioner. Selvom IgG-niveauet er centralt for infektionsrisikoen, påvirkes patientens samlede immunitet også af andre forhold, herunder B- og T-cellefunktion, neutrofile granulocytter samt patientens generelle tilstand og komorbiditeter [5].

Det er velkendt, at patienter der har fået behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer har lave niveauer af immunglobuliner, men hyppigheden af HGG afhænger bl.a. af den hæmatologiske grundsygdom, som i sig selv kan give HGG, samt hvilket lægemiddel der behandles med pga. forskel i målantigen. HGG opgøres i de fleste kliniske studier for CAR-T og bispecifikke antistoffer, men frekvensen af terapi-induceret HGG er svær at belyse, da nogle af patienterne substitueres med immunglobuliner, hvilket vil øge koncentrationen ved målingen.

HGG forekommer hos 16–40 % af patienter før CAR-T, og niveauerne kan falde yderligere efter infusion og forblive lave i måneder eller endda år [6–8]. Ca. 75 % udvikler HGG efter CAR-T-celleinfusion [9]. I et langtidsopfølgningsstudie af CD19-rettet CAR-T-celleterapi ved relapseret/refraktær non-Hodgkin lymfom (NHL) eller kronisk lymfoblastær leukæmi (CLL) havde 67 % af patienterne HGG mere end 90 dage efter behandling [10]. Hos børn og unge voksne er CD19-rettet terapi forbundet med langvarig B-celle-aplasi hos op til to tredjedele af patienterne, og denne tilstand kan vare i op til 5 år [11,12]. HGG ses hos op mod 75 % af patienter med myelomatose, som behandles med BCMA-rettet bispecifikke antistoffer [13].

2.2 Infektioner efter behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer

Infektioner er en væsentlig årsag til non-relapse mortalitet efter CAR-T og behandling med bispecifikke antistoffer, og skyldes en kompleks, multifaktoriel immunsuppression. Denne tilstand omfatter ikke kun lave niveauer af immunglobuliner, men kan også inkludere langvarig neutropeni, B- og T-celle-lymfopeni og vedvarende immunsuppressiv behandling med fx kortikosteroid. Infektionsrisikoen bør derfor vurderes ud fra en samlet immunologisk profil og ikke alene baseres på IgG-niveauet, da ikke alle patienter har alle disse risikofaktorer samtidig [5,14,15].

Frekvensen af infektioner rapporteres i kliniske studier for CAR-T og bispecifikke antistoffer, men fordi samtidig anvendelse af immunglobuliner ofte er tilfældig, varierer betydeligt og sjældent er systematisk beskrevet, er det vanskeligt at vurdere infektionsraten i fravær af immunglobulinsubstitution.

I de kliniske studier fik 10 % til 32 % af patienterne alvorlige infektioner ($\geq$ grad 3) efter CD19-rettet CAR-T-celleterapi. Bakterielle infektioner er mest udbredt tidligt efter CAR-T infusion, mens virusinfektioner (særligt respiratoriske) udgør de fleste af de sene infektioner [16]. For BCMA-rettet CAR-T-celleterapi ligger infektionsraterne fra 42 % til 69 % i de kliniske studier, hvor ca. 23 % af patienterne får alvorlige infektioner ($\geq$ grad 3). I de kliniske studier om BCMA-rettet bispecifikke antistoffer ligger infektionsrater fra 41 % til 77 %, heraf ca. 25 % alvorlig infektion. Dødsfald som følge af infektiøse komplikationer varierer fra 6 % til 12 % i studierne med bispecifikke antistoffer [17].

Et retrospektiv studie [18] af patienter med myelomatose, som modtog behandling med BCMA-rettet CAR-T (n=92) eller bispecifikke antistoffer (n=55) med en median opfølgningstid på hhv. 5,8 og 4,3 måneder, viste at henholdsvis 26 % og 40 % fik alvorlige (grad $\geq$ 3) infektioner, heraf 7 % fatale blandt patienter behandlet med bispecifikke antistoffer. Der var ingen signifikant forskel i incidensraten for alvorlige infektioner mellem de to grupper op til 6 måneder efter behandlingsstart. 79 % af de første alvorlige infektioner opstod inden for de første 100 dage efter CAR-T-infusion sammenlignet med 50 % efter opstart af bispecifikke antistoffer. Henholdsvis 60 % (CAR-T) og 49 % (bispecifikke antistoffer) havde HHG ved baseline, og næsten alle patienterne havde kortere eller længere perioder med IgG < 4 g/L i de første 6 måneder.



3. Evidensgennemgang

3.1 Metode

Medicinerådet har i forbindelse med dette tillæg modificeret den oprindelige systematiske litteratursøgning for specifikt at identificere litteratur om immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer til maligne hæmatologiske sygdomme. Søgestrategien er ikke afgrænset til bestemte studiedesigns, da der ikke forventes at identificere randomiserede studier, der kan belyse effekten af immunglobulinsubstitution.

For at understøtte vurderingen og bidrage med relevant viden indgår også sekundær litteratur defineret som oversigtsartikler (reviews), konsensusrapporter og faglige retningslinjer, der giver anbefalinger om kriterier for anvendelse af immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer.

Litteratursøgningen er foretaget i databaserne Embase efter systematiske oversigtsartikler (d. 30. juli 2025) og primærlitteratur (d. 3. august 2025) og i PubMed (d. 3. august 2025). Der er søgt litteratur fra 2015 og frem (se Bilag A).

Resultaterne af primær litteraturen gennemgås deskriptivt primært ud fra effektmål defineret i den oprindelige protokol (bl.a. overlevelse, alvorlige infektioner, infektioner). Fravær af randomiserede studier forhindrer at vurdere mindste kliniske relevante forskelle som defineret i den oprindelige protokol.

Kvaliteten af sekundær litteratur vurderes vha. værktøjet AGREE-II.

3.2 Primær litteratur

Medicinerådet har ikke fundet randomiserede studier, men har inkluderet 10 observationelle studier om brugen af immunglobulinsubstitution ved CAR-T eller bispecifikke antistoffer. Otte af studierne blev identificeret ved den systematiske litteratursøgning og yderligere to blev inkluderet ved gennemgang af oversigtsartiklerne [19,20]. Syv af studierne omhandler CAR-T behandling rettet mod enten myelomatose og andre B-celle maligniteter, mens tre studier omhandler bispecifikke antistoffer rettet mod udelukkende myelomatose.

Ni af studierne er retrospektive kohorteopgørelser, mens ét studie er et prospektivt kohortestudie. Effekten af immunglobulinsubstitution beskrives i studierne overvejende deskriptivt. Enkelte af studierne sammenligner effekten af primær profylakse med sekundær profylakse, enten ved sammenligninger mellem patienter eller ved intraindividuelle før-efter-sammenligninger af perioder med og uden immunglobulinsubstitution hos samme patient. Fra studierne rapporteres forekomst af HGG, anvendelse og effekt af immunglobulinsubstitution, typisk opgjort på infektionsrelaterede endepunkter såsom type og hyppighed af infektioner samt eventuelle øvrige effektmål (se Bilag B for detaljer).

Evidensens kvalitet:

Samlet set vurderer Medicinerådet evidensen af meget lav kvalitet: Ingen af studierne er randomiserede eller blinde og immunglobulinsubstitution blev ordineret efter lægeligt skøn. Fravær af randomisering medfører risiko for at grupper (primær vs. ikke-primær immunglobulinsubstitution) ikke er sammenlignelige på øvrige risikofaktorer for infektioner, herunder baselinekarakteristika og risikoprofil, antal tidligere behandlingslinjer og øvrig infektionsprofylakse.



3.2.1 Resultater fra primær litteraturen

CAR-T:

De fleste af de observationelle studier af CAR-T behandling kunne ikke vise signifikante forskelle i infektionsraterne mellem patienter med og uden immunglobulinsubstitution [9,20–23]. Et enkelt studie viste, at immunglobulinsubstitution var associeret med øget infektionsrate og flere hospitalsindlæggelser men også lavere mortalitet [24], mens et enkelt studie fandt højere infektionstendens hos patienter der blev substitueret med immunglobuliner [19]. Brug af immunglobulinsubstitution varierede på tværs af studierne fra 24 % til 72 % og blev ikke altid givet efter en standardiseret protokol.

Bispecifikke antistoffer:

To af de observationelle studier af bispecifikke antistoffer fandt, at patienter på primær profylakse med immunglobulinsubstitution (dvs. opstart inden tilstedeværelse af infektioner) havde lavere forekomst af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter, der ikke fik primær profylakse [3,25]. Et studie fandt, at for den enkelte patient, var der en reduceret risiko for alvorlige infektioner under immunglobulinsubstitution sammenlignet med perioder uden immunglobulinsubstitution [26].

Alvorlige infektioner forekom gennem hele observationsperioden, med en overhyppighed i de første seks måneder [3,25,26].

3.3 Sekundær litteratur

Medicinrådet har identificeret otte oversigtsartikler og konsensusrapporter, der adresserer brugen af immunglobulinsubstitution hos patienter med B-celle maligniteter i behandling med CAR-T og/eller bispecifikke antistoffer. Seks artikler er konsensusrapporter, hvor forfatterne repræsenterer et etableret fagligt selskab som anviser konkrete retningslinjer for brug for immunglobuliner i forbindelse med behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer. To oversigtsartikler i form af narrative reviews, hvor afsenderne er individuelle forfattergrupper er inkluderet: det ene fordi det er præcedensskabende for senere anbefalinger [27], og det andet fordi det som det eneste inkluderer de nyeste observationelle studie [28].

Tre oversigtsartikler vedrører CAR-T behandling, tre vedrører behandling med bispecifikke antistoffer, og i to gives anbefalinger for brug af immunglobulinsubstitution ved både behandling med CAR-T og bispecifikke antistoffer. Artiklerne gennemgås detaljeret i Bilag C.

Evidensens kvalitet:

Anbefalingerne i den sekundære litteratur baseres på ekspertkonsensus ud fra begrænset evidens: pivotale studier om CAR-T eller bispecifikke antistoffer, ovenstående observationelle studier og ekstrapolering af andre patientgrupper, herunder patienter med primær immundefekt og allogen stamcelletransplantation. I alle artiklerne understreges behovet for randomiserede studier til at belyse effekten af immunglobulinsubstitution ved CAR-T og bispecifikke antistoffer.

Medicinrådet har vurderet oversigtsartiklerne og konsensusrapporterne af moderat til høj kvalitet vha. AGREE-II, men kvaliteten varierer i forhold til metode og inddragelse af patienter, og om anbefalingerne baseres på konsensus fra faglige selskaber eller enkelte ekspertgrupper, se Bilag C.

3.3.1 Resultater fra sekundær litteraturen

I Tabel 3-1 og Tabel 3-2 opsummeres oversigtsartiklerne overordnede anbefalinger om immunglobulinsubstitution. I Artiklerne gennemgås detaljeret i Bilag C.



CAR-T:

De tre oversigtsartikler om CAR-T vedrører patienter B-celle maligniteter. I Hill 2019 [27] anbefales immunglobulinsubstitution ved IgG < 4 g/L (uanset infektionstilstand). Den anbefalede behandlingsvarighed er 3 måneder, hvorefter fortsat behandling kan overvejes ved IgG < 4 g/L og alvorlige/tilbagevendende infektioner. Anbefalingen er ikke udarbejdet af et fagligt selskab, men flere af de senere konsensusrapporter henviser til oversigtsartiklen i udarbejdelsen af deres anbefaling.

I de to nyere faglige vejledninger fra europæiske EBMT/EHA [29] og amerikanske ASTCH [15] anbefales immunglobulinsubstitution kun ved IgG < 4 d/L og samtidige alvorlige/tilbagevendende infektioner efter CAR-T. Ifølge EBMT/EHA er behandlingsmålet for patienter, der initieres i immunglobulinsubstitution, at opretholde et IgG-niveau over 4 g/L. Behandlingen kan seponeres, når der er restitution af funktionelle B-celler. ASTCH angiver, at efter de første 3 måneder kan patienter med IgG ≤ 4 g/L, som ikke har infektioner, forsøges seponeret med tæt monitorering.

Bispecifikke antistoffer:

Anbefalingerne om bispecifikke antistoffer vedrører udelukkende patienter med myelomatose. I to konsensusrapporter fra 2023 og 2024 fra International Myeloma Working Group [30,31] anbefales immunglobulinsubstitution ved IgG < 4 d/L eller ved alvorlige infektioner. Behandlingsvarigheden er ikke angivet, men som mulige stopkriterier nævnes vedvarende IgG > 4 g/L og/eller fravær af livsfarlig infektion. I den nyeste oversigtsartikel fra 2025 [28] anbefales primær profylakse med immunglobulinsubstitution til alle patienter i behandling med bispecifikke antistoffer med mulig seponering efter 6 måneders behandling. Der står dog ikke et fagligt selskab bag denne anbefaling, men artiklen inkluderer det nyeste observationelle studie [25].

Både CAR-T og bispecifikke antistoffer:

I de to konsensusrapporter fra de faglige selskaber, som vedrører både CAR-T og bispecifikke antistoffer for patienter med myelomatose, anbefales immunglobulinsubstitution ved IgG < 4 d/L eller ved alvorlige infektioner i European Myeloma Network [32]. I COMMIT anbefales immunglobulinsubstitution også til alle patienter i ved IgG < 4 d/L efter hhv. 30 dage ved CAR-T og fra anden behandlingsmåned ved bispecifikke antistoffer [17]. Stopkriterier er ikke specifikt angivet i European Myeloma Network, men i COMMIT anbefales seponering ved IgG > 4 g/L eller et år efter infusion ved CAR-T eller efter endt behandling med bispecifikke antistoffer.

Børn:

Europæiske og amerikanske selskaber (EBMT/EHA og ASTCH) anbefaler rutinemæssig immunglobulinsubstitution til børn i forbindelse med CAR-T [15,29]. Begrundelse er immunologisk umodenhed og høj risiko for infektioner. Anbefalinger til børn, herunder ved behandling med bispecifikke antistoffer omtales ikke i de øvrige artikler.



Tabel 3-1. Opsummering af anbefalinger vedrørende immunglobulinsubstitution for CAR-T fra konsensusrapporter og oversigtsartikler (i omvendt kronologisk rækkefølge).

Kriterier for immunglobulinsubstitution ved CAR-T				
Reference	Rutine-substitution (uafhængigt af IgG niveau)	Ved IgG < 4 g/L uden krav om infektioner	IgG < 4 g/L med krav om infektioner*	Øvrige anbefalinger
American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) [15]			X	Overvej ved IgG 4–6 g/L + tilbagevendende eller alvorlige bakterielle infektioner.
European Myeloma Network [32]		X		Til alle med tilbagevendende bakterielle infektioner (uanset IgG-niveau)
Academic Consortium to Overcome Multiple Myeloma through Innovative Trials (COMMIT) [17]	X	X		Opstart hos alle 1 måned efter CAR-T, seponer når IgG > 4 g/L.
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Joint Accreditation Committee of ISCT JACIE og European Haematology Association (EHA) [29]. Svarer til den seneste version af The EU CAR-T Handbook (2025).			X	
Hill 2019 [27]		X		Overvej ved IgG 4-6 g/L + alvorlige eller gentagne infektioner (særligt bakterielle).

*Defineres som tilbagevendende svære eller alvorlige infektioner, særligt bakterielle.



Tabel 3-2. Opsummering af anbefalinger vedrørende immunglobulinsubstitution for bispecifikke antistoffer fra konsensusrapporter og oversigtsartikler (i omvendt kronologisk rækkefølge)

Kriterier for immunglobulinsubstitution ved bispecifikke antistoffer				
Reference	Rutine-substitution (uafhængigt af IgG)	Ved IgG < 4 g/L uden krav om infektioner	IgG < 4 g/L med krav om infektioner*	Øvrige anbefalinger
Banerjee, 2025 [28]	X			
International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee [31]		X		
European Myeloma Network [32]		X		Til alle med tilbagevendende bakterielle infektioner (uanset IgG-niveau)
Academic Consortium to Overcome Multiple Myeloma through Innovative Trials (COMMIT) [17]	X	X		Opstart hos alle 2 måneder efter bispecifikke antistoffer, seponer når IgG > 4 g/L.
International Myeloma Working Group [33]		X		Uafhængigt af IgG-niveau ved alvorlige (≥2)/livsfarlig infektion (uafhængigt af IgG-niveau)

*Defineres som tilbagevendende svære eller alvorlige infektioner, særligt bakterielle.



3.3.2 Opsummering af sekundær litteraturen

For CAR-T anbefaler nogle af de inkluderede konsensusrapporter og oversigtsartikler opstart af immunglobulinsubstitution ved IgG < 4 g/L og tilbagevendende eller alvorlige infektioner, mens andre anbefaler opstart ved IgG < 4 g/L uafhængigt af infektionshistorik.

For bispecifikke antistoffer anbefales overvejende opstart ved IgG < 4 g/L uafhængigt af infektionshistorik.

Som seponeringskriterie foreslås IgG > 4 g/L i nogle af de inkluderede artikler, mens alt fra 3 til 12 måneder efter CAR-T og 6 måneder efter bispecifikke antistoffer nævnes som konkrete tidsintervaller for substitutionen.

Der anbefales rutinemæssig immunglobulinsubstitution til børn i forbindelse med CAR-T.

3.4 Konklusion og vurdering af evidensen

De inkluderede studier var ikke-randomiserede og består overvejende af retrospektive ukontrollerede og ublindede kohorteopgørelser, og derfor behæftede med de store metodiske svagheder. Medicinrådet vurderer derfor, at resultaterne fra disse kun kan tillægges meget begrænset betydning i beslutningen om opstart af immunglobulinsubstitution ved CAR-T og bispecifikke antistoffer.

Medicinrådet har derfor udarbejdet anbefalingerne med udgangspunkt i anvisninger fra inkluderede konsensusrapporter.

Medicinrådet vurderer, at det mest pragmatiske er at lave én samlet anbefaling, som gælder for både CAR-T og bispecifikke antistoffer. Anbefalingen tager ikke hensyn til lægemidlets målantigen, den specifikke hæmatologisk sygdom eller behandlingsvarigheden. Dette er valgt, fordi der kun findes begrænset data for undergrupper, og fordi kriterierne skal være fleksible nok til at dække nye lægemidler og fremtidige indikationsudvidelser.

Medicinrådet vurderer, at en anbefaling om at immunglobulinsubstitution kan opstartes ved IgG < 4 g/L uanset sværhedsgraden og hyppigheden af infektioner, bedst afspejler konsensus fra internationale faglige selskaber.

Som stopkriterium vurderer Medicinrådet, at immunrestitution defineret ved IgG > 4 g/L bedst afspejler anbefalingerne fra de internationale faglige selskaber. En sådan vurdering forudsætter, at målingen af IgG foretages i en periode uden immunglobulinsubstitution. På baggrund af den tilgængelige evidens vurderer Medicinrådet, at de første seks måneder efter CAR-T eller opstart af bispecifikke antistoffer repræsenterer perioden med højest infektionsrisiko. Det anbefales derfor, at immunglobulinsubstitution – såfremt den er initieret – seponeres seks måneder efter CAR-T eller opstart af bispecifikke antistoffer. Efter denne periode gælder samme kriterier for immunglobulinsubstitution som for øvrige patienter med hæmatologisk sygdom.

Uddybende kriterier for anvendelse, herunder start/stopkriterier, se afsnit 4. Kriterier for anvendelse.



4. Kriterier for anvendelse

For anvendelsen af immunglobuliner efter behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer hos voksne gælder særskilte opstart- og seponeringskriterier, som uddybes nedenfor. Øvrige forhold vedrørende behandlingen følger gældende og uændrede anbefalinger for immunglobulinsubstitution ved sekundær immundefekt, som beskrevet i eksisterende [behandlingsvejledning og opsummering](#).

Børn er ikke omfattet af de nedenstående opstarts- og seponeringskriterier, da behovet for immunglobulinsubstitution ved både CAR-T-behandling og behandling med bispecifikke antistoffer beror på en individuel vurdering, og rutinemæssig behandling kan anvendes, hvor klinikerne vurderer at det er relevant.

4.1 Opstartskriterier

I de første seks måneder efter CAR-T infusion eller efter opstart af behandling med bispecifikke antistoffer gælder særlige opstartskriterier for denne patientgruppe. Seks måneder eller senere efter CAR-T infusion eller opstart af bispecifikke antistoffer gælder samme kriterier som for andre patienter med hæmatologisk sygdom og sekundær immundefekt ([Medicinrådets opsummering](#)).

Strategier som vaccination og antibiotikaproylakse er helt centrale i infektionshåndteringen.

Opstartskriterier for immunglobulin i forbindelse med CAR-T og bispecifikke antistoffer

< 6 måneder efter CAR-T infusion eller opstart af bispecifikke antistoffer:

- Patienter med IgG < 4 g/L uanset hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner. Behandlingen skal pauseres/seponeres 6 måneder efter CAR-T infusionen eller opstart af bispecifikke antistoffer.

> 6 måneder efter CAR-T infusion eller opstart af bispecifikke antistoffer:

- Patienter med IgG < 4 g/L og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner (dvs. samme kriterier for opstart af immunglobulin som for patienter med hæmatologisk sygdom).

For patienter med IgG < 6 g/L efter CAR-T eller bispecifikke antistoffer gælder i hele perioden samme kriterier for opstart af immunglobulin som for patienter med hæmatologisk sygdom med IgG < 6 g/L.

4.2 Seponeringskriterier

Ved opstart af immunglobuliner på baggrund af en IgG < 4 g/L uden forudgående svære eller tilbagevendende bakterielle infektioner indenfor de første 6 måneder efter behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer, skal immunglobulinsubstitution forsøges seponeret 6 måneder efter CAR-T infusion eller opstart af bispecifikke antistoffer. Ved betydelig risiko for smitte med antibiotikakrævende bakterielle infektionssygdomme i samfundet kan en kort forlængelse være aktuel.

For patienter, som var i behandling med immunglobuliner forud for CAR-T eller bispecifikke antistoffer, eller som opstartes senere end seks måneder efter CAR-T eller bispecifikke antistoffer, følges samme seponeringskriterier som for andre patienter med hæmatologisk sygdom: Seponering bør forsøges 6-12 måneder efter opstart af immunglobuliner og ved fortsat behandling revurderes hver 6. måned.



4.3 Baggrund for Medicinrådets opstarts- og seponeringskriterier

Medicinrådets kriterier for anvendelse af immunglobulinsubstitution i forbindelse med behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer bygger på et meget sparsomt evidensgrundlag, da der endnu ikke foreligger randomiserede studier. Medicinrådet har kendskab til to igangværende randomiserede studier vedrørende effekten af immunglobulinsubstitution efter CAR-T og bispecifikke antistoffer. Retningslinjerne bør revideres, når ny solid evidens bliver tilgængelig.

Baggrunden for opstartskriterierne efter CAR-T eller opstart af bispecifikke antistoffer – IgG < 4 g/L uafhængig af hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner – er et ønske om at følge anbefalinger fra international faglige organisationer på området (inkluderede konsensusrapporter).

Hvis immunglobulinsubstitution initieres alene ifm. CAR-T eller bispecifikke antistoffer alene på pga. IgG < 4 g/L anbefales et seponeringskriterium seks måneder efter CAR-T eller opstart af bispecifikke antistoffer. Dette tidsinterval adskiller sig fra det gældende seponeringskriterie på 6-12 måneder for patienter med hæmatologisk sygdom og er valgt for at sikre en tidlig evaluering af behandlingsbehovet, særligt i lyset af det begrænsede evidensgrundlag bag opstartskriterierne. Seks måneders intervallet vurderes samtidig at dække den periode, hvor infektionsrisikoen er højest.

Seponering af immunglobuliner seks måneder efter CAR-T eller opstart af bispecifikke antistoffer giver mulighed for at vurdere, om patientens infektionstendens og grad af immunrekonstitution tilsiger fortsat behandling. Ved tilkomst af infektioner efter seponering kan antibiotikaprofylakse afprøves.

Ved behov for genopstart af immunglobulinsubstitution, eller hvis immunglobuliner først opstartes senere end seks måneder efter CAR-T eller bispecifikke antistoffer, følges de samme kriterier som for øvrige patienter med hæmatologisk sygdom. Det indebærer, at behandling kun anbefales ved IgG < 4 g/L og tilstedeværelse af svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Til børn anbefales af internationale faglige selskaber rutinemæssig immunglobulinsubstitution i forbindelse med CAR-T begrundet i immunologisk umodenhed og øget infektionsrisiko. I klinisk praksis i Danmark vurderes behovet for immunglobulinsubstitution ved CAR-T imidlertid individuelt, da rutinemæssig behandling langt fra altid anses for relevant. For børn i behandling med bispecifikke antistoffer gives immunglobuliner rutinemæssigt, men den kliniske erfaring er begrænset og baseres på protokollerede studier. Medicinrådet vurderer, at den nuværende kliniske praksis er pragmatisk og fagligt forsvarlig i lyset af den sparsomme evidens og begrænsede kliniske erfaring på området.



5. Referencer

1. Dansk Hæmatologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Nationale retningslinjer for CAR-T behandling [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/wp-content/uploads/2025/02/Nationale-retningslinjer-for-CAR-T-behandling-hos-voksne-Final-Version-03-02-2025.pdf>
2. An J, Zhao J, Zou P, Zhang Y, Wei J, Tian W, et al. Infections associated with CAR -T cell therapy in patients with relapsed refractory multiple myeloma: Risks and prevention strategies. *Cancer Medicine*. 2024;13(12):e7372.
3. Frerichs KA, Verkleij CPM, Mateos MV, Martin TG, Rodriguez C, Nooka A, et al. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. *Blood Adv*. 2023;8(1):194–206.
4. Kampouri E, Little JS, Rejeski K, Manuel O, Hammond SP, Hill JA. Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. *Transplant Infectious Dis*. 2023;25(S1):e14157.
5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*. 2022;33(3):259–75.
6. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor–modified T-cell immunotherapy.
7. Jennifer M. Logue, Elisa Zucchetti, Christina A. Bachmeier, Gabriel S. Krivenko, Victoria Larson, Daniel Ninh, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *haematol*. 2020;106(4):978–86.
8. Luo H, Wang N, Huang L, Zhou X, Jin J, Li C, et al. Inflammatory signatures for quick diagnosis of life-threatening infection during the CAR T-cell therapy. *j immunotherapy cancer*. 2019;7(1):271.
9. Thiruvengadam SK, Sheng Y, Huang C-Y, Bylsma S, Lo M, Kennedy V, et al. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy. *Blood Advances*. 2022;6(7):2045–54.
10. Cordeiro AC, Durisek G, Batista MV, Schmidt J, De Lima M, Bezerra E. Late events after anti-CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2024;14:1404351.
11. Arnold DE, Maude SL, Callahan CA, DiNofia AM, Grupp SA, Heimall JR. Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(3):e28092.
12. Levine JE, Grupp SA, Pulsipher MA, Dietz AC, Rives S, Myers GD, et al. Pooled safety analysis of tisagenlecleucel in children and young adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8):e002287.
13. Moreau P, Garfall AL, Van De Donk NWJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(6):495–505.
14. Liu AJ, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Infections during novel myeloma therapies. *Leukemia & Lymphoma*. 2025;66(3):420–32.



15. Shahid Z, Jain T, Dioverti V, Pennisi M, Mikkilineni L, Thiruvengadam SK, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2024;30(10):955–69.
16. Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology*. 2022;15(4):305–20.
17. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D’Souza A, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2023;203(5):736–46.
18. Nath K, Shekarkhand T, Nemirovsky D, Derkach A, Costa BA, Nishimura N, et al. Comparison of infectious complications with BCMA-directed therapies in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):88.
19. Uy NF, Pequignot E, Frey NV, Davis M, Hexner EO, Schuster SJ, et al. Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated with CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cells. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):30–2.
20. Hill JA, Krantz EM, Hay KA, Dasgupta S, Stevens-Ayers T, Bender Ignacio RA, et al. Durable preservation of antiviral antibodies after CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *Blood Advances*. 2019;3(22):3590–601.
21. Dima D, Logue JM, Waqar SHB, Peres LC, Colin-Leitzinger CM, De Avila G, et al. Cytopenias and infections following ciltacabtagene autoleucel in heavily-pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *haematol* [internet]. 2025 [citeret 17. november 2025]; Tilgjengelig fra: <https://haematologica.org/article/view/12172>
22. Mokhtari S, Asquith JM, Kareem SS, Bachmeier CA, Pina Y, Faramand RG, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Patients with Severe Neurotoxicity Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy. *IJMS*. 2025;26(8):3904.
23. Josyula S, Pont MJ, Dasgupta S, Song X, Thomas S, Pepper G, et al. Pathogen-Specific Humoral Immunity and Infections in B Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients with Multiple Myeloma. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;28(6):304.e1-304.e9.
24. Sutherland NM, Zhou B, Zhang L, Ong M-S, Hong JS, Pak A, et al. Association of CD19+-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(2):605–15.
25. Mohan M, Szabo A, Cheruvalath H, Clennon A, Bhatlapenumarthy V, Patwari A, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2025;15(1):74.
26. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, et al. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discovery*. 2023;4(6):440–51.
27. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Reviews*. 2019;38:100596.



28. Banerjee R, Mohan M, Rejeski K, Puliafito BR, Cirstea DD, Kaur G, et al. Immunoglobulin prophylaxis should be initiated after bispecific antibody therapy in multiple myeloma, regardless of IgG levels. *Blood Advances*. 2025;9(18):4720–6.
29. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*. 2022;33(3):259–75.
30. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):116.
31. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, Van De Donk NWCJ, Leleu X, Gállego Pérez-Larraya J, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2024;25(5):e205–16.
32. Ludwig H, Terpos E, Van De Donk N, Mateos M-V, Moreau P, Dimopoulos M-A, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *The Lancet Oncology*. 2023;24(6):e255–69.
33. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):116.
34. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, Costa LJ, Daly A, Dandoy CE, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(5):909–13.



6. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Forperson

Jannik Helweg-Larsen
Overlæge

Indstillet af

Region Hovedstaden som formand og udpeget som medlem af Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Medlemmer

Udpeget af

Mette Martinez Stærkind
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Trine Hyrup Mogensen
Overlæge

Region Midtjylland

Peter Asdahl
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Anne Øvrehus
Cheflæge

Region Syddanmark

Christian Bjørn Poulsen (næstforperson)
Overlæge

Region Sjælland

Lene Surland Knudsen
Overlæge

Region Sjælland

Henrik Sengeløv
Professor, overlæge

Region Hovedstaden

Susanne Weng Rømer
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kristian Karstoft
Overlæge

Dansk selskab for Klinisk Farmakologi

Mette Holm
Overlæge, klinisk lektor

Dansk Pædiatrisk Selskab

Birgitte Smith
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Lisbeth Egeskov
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Anja Pihl
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Bilag

8.1 Bilag A: Søgestreng

Systematiske oversigter
www.embase.com 30. juli 2025

#	Search	Hits
1	'chimeric antigen receptor'/de OR 'chimeric antigen receptor t-cell immunotherapy'/de OR 'chimeric antigen receptor t-cell'/de OR 'car t cell therapy'/de	43182
2	'car t':ti,ab OR cart:ti,ab OR car:ti,ab OR 'chimeric antigen receptor':ti,ab	100880
3	axicabtagene:ti,ab OR tisagenlecleucel:ti,ab OR brexucabtagene:ti,ab OR lisocabtagene:ti,ab OR idecabtagene:ti,ab OR ciltacabtagene:ti,ab OR obecabtagene:ti,ab	4496
4	'axicabtagene ciloleucel'/de OR 'tisagenlecleucel t'/de OR 'brexucabtagene autoleucel'/de OR 'lisocabtagene maraleucel'/de OR 'idecabtagene vicleucel'/de OR 'ciltacabtagene autoleucel'/de OR 'obecabtagene autoleucel'/de	7834
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	110577
6	'bispecific antibody'/de	10938
7	'bispecific antibod*':ti,ab OR bsab?:ti,ab	11218
8	epcoritamab:ti,ab OR glofitamab:ti,ab OR teclistamab:ti,ab OR elranatamab:ti,ab OR talquetamab:ti,ab	2114
9	'epcoritamab'/de OR 'glofitamab'/de OR 'teclistamab'/de OR 'elranatamab'/de OR 'talquetamab'/de	2786
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	14623
11	'immunoglobulin'/de OR 'immunoglobulin g'/de OR 'human immunoglobulin'/de	411308
12	'drug therapy':lnk OR 'intravenous drug administration':lnk OR 'subcutaneous drug administration':lnk OR 'prevention':lnk	5995007
13	'substitution therapy'/de OR 'drug therapy'/de OR 'intravenous drug administration'/de OR 'subcutaneous drug administration'/de OR 'prophylaxis'/de OR ('adverse event'/de AND 'prevention'/de) OR 'infection prevention'/de OR 'adverse drug reaction'/de	2552634
14	#12 OR #13	8228669
15	#11 AND #14	167758



16	((('immune globulin*' OR immunoglobulin* OR ig? OR igg?) NEAR/4 (immunosubstitution OR therap* OR treatment OR administration OR replacement OR substitution OR supplementation OR prophylactic OR prophylaxis OR preventive OR prevention OR use OR intravenous* OR iv OR subcutane* OR sc OR infusion OR human OR repletion))):ti,ab	113692
17	ivig*:ti,ab OR scig*:ti,ab OR 'iv ig*:ti,ab OR 'sc ig*:ti,ab OR igr*:ti,ab OR 'ig rt':ti,ab	34707
18	#15 OR #16 OR #17	257167
19	agammaglobulin?emia:ti,ab OR hypogammaglobulin?emia:ti,ab OR sid:ti,ab OR 'secondary immune deficien*':ti,ab OR ((infection* NEAR/3 prevent*):ti,ab) OR infection*:ti	798210
20	'infectious complication'/de OR 'immunoglobulin deficiency'/de OR 'immunoglobulin g deficiency'/de OR 'agammaglobulinemia'/de	35641
21	(#5 OR #10) AND (#18 OR #19 OR #20)	5092
22	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5862597
23	#21 NOT #22	3191
24	[animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim OR mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti	5541059
25	#23 NOT #24	2766
26	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta syntheses*':ti OR metasynteses*':ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*':ti	516135
27	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	158712
28	'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	397607
29	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	129192
30	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	129193
31	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	27126
32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	740130
33	#25 AND #32	50



Primærlitteratur

www.embase.com 3. august 2025

#	Search	Hits
1	'chimeric antigen receptor'/mj OR 'chimeric antigen receptor t-cell immunotherapy'/mj OR 'chimeric antigen receptor t-cell'/mj OR 'car t cell therapy'/mj	20822
2	'car t':ti OR car:ti OR 'chimeric antigen receptor':ti OR bcma:ti OR 'b cell maturation antigen':ti	29387
3	axicabtagene:ti OR tisagenlecleucel:ti OR brexucabtagene:ti OR lisocabtagene:ti OR idecabtagene:ti OR ciltacabtagene:ti OR obecabtagene:ti	1839
4	'axicabtagene ciloleucel'/mj OR 'tisagenlecleucel t'/mj OR 'brexucabtagene autoleucel'/mj OR 'lisocabtagene maraleucel'/mj OR 'idecabtagene vicleucel'/mj OR 'ciltacabtagene autoleucel'/mj OR 'obecabtagene autoleucel'/mj	2667
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	33406
6	'bispecific antibody'/mj	4820
7	'bispecific antibod*':ti OR bsab?:ti	3930
8	epcoritamab:ti OR glofitamab:ti OR teclistamab:ti OR elranatamab:ti OR talquetamab:ti	1029
9	'epcoritamab'/mj OR 'glofitamab'/mj OR 'teclistamab'/mj OR 'elranatamab'/mj OR 'talquetamab'/mj	1074
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	6277
11	'immunoglobulin'/dd_dt OR 'immunoglobulin'/dd_iv OR 'immunoglobulin'/dd_sc OR 'immunoglobulin g'/dd_dt OR 'immunoglobulin g'/dd_iv OR 'immunoglobulin g'/dd_sc OR 'human immunoglobulin'/dd_dt OR 'human immunoglobulin'/dd_iv OR 'human immunoglobulin'/dd_sc	74735
12	('immunoglobulin'/de OR 'immunoglobulin g'/de OR 'human immunoglobulin'/de) AND ('substitution therapy'/de OR 'infection prevention'/de OR 'prophylaxis'/de OR 'immune reconstitution'/de)	9077
13	((('immune globulin*' OR immunoglobulin* OR ig? OR igg?) NEAR/4 (immunosubstitution OR therap* OR treatment OR administration OR replacement OR substitution OR supplementation OR prophylactic OR prophylaxis OR preventive OR prevention OR use OR intravenous* OR iv OR subcutane* OR sc OR infusion OR human OR repletion)):ti,ab	110171
14	ivig*:ti,ab OR scig*:ti,ab OR 'iv ig*':ti,ab OR 'sc ig*':ti,ab OR igrt:ti,ab OR 'ig rt':ti,ab	32576
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	181892
16	agammaglobulin?emia:ti,ab OR hypogammaglobulin?emia:ti,ab OR 'immune globulin deficiency':ti,ab OR 'immunoglobulin deficiency':ti,ab OR 'immune globulin depletion':ti,ab OR 'immunoglobulin depletion':ti,ab OR sid:ti,ab OR 'secondary immune deficien*':ti,ab OR ((infection* NEAR/3 prevent*):ti,ab) OR ((infection* NEAR/3 prophyla*):ti,ab) OR infectio*:ti	856460
17	('immunoglobulin'/de OR 'immunoglobulin g'/de OR 'human immunoglobulin'/de) AND ('infectious complication'/de OR 'immunoglobulin deficiency'/de OR 'immunoglobulin g deficiency'/de OR 'agammaglobulinemia'/de)	8951
18	(#5 OR #10) AND (#15 OR #16 OR #17)	1348



19	'conference abstract'/de OR 'conference abstract'/it	5558255
20	#18 NOT #19	780
21	[animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim OR mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti	5422796
22	#20 NOT #21	644
23	'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'clinical trial'/it OR 'case report'/de OR 'case report':ti OR 'a patient':ti	7413585
24	#22 NOT #23	324
25	'systematic review':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'metasynthes*':ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*:ti	482963
26	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	147796
27	'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'systematic review'/de	691630
28	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	118944
29	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	119073
30	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	26942
31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	824566
32	#24 NOT #31	319
33	#24 NOT #31 AND [2015-2025]/py	342
34	#24 NOT #31 AND [2015-2025]/py AND [abstracts]/lim	325

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> 3. august 2025

#	Search	Hits
1	Search: Receptors, Antigen, T-Cell[majr:noexp] OR Receptors, Chimeric Antigen[majr] OR Immunotherapy, Adoptive[majr] OR Antigens, CD19[majr] OR Antigens, CD20[majr] Sort by: Most Recent	28,899
2	Search: "car t"[ti] OR car[ti] OR "chimeric antigen receptor*"[ti] OR bcma[ti] OR "b cell maturation antigen"[ti] Sort by: Most Recent	16,322
3	Search: CD19-specific chimeric antigen receptor[nm] Sort by: Most Recent	102
4	Search: axicabtagene ciloleucel[nm] OR tisagenlecleucel[nm] OR brexucabtagene autoleucel[nm] OR idecabtagene vicleucel[nm] Sort by: Most Recent	568
5	Search: axicabtagene[ti] OR tisagenlecleucel[ti] OR brexucabtagene[ti] OR lisocabtagene[ti] OR idecabtagene[ti] OR ciltacabtagene[ti] OR obecabtagene[ti] Sort by: Most Recent	595
6	Search: Antibodies, Bispecific[majr] OR B-Cell Maturation Antigen[majr] Sort by: Most Recent	4,459
7	Search: bispecific antibod*[ti] OR bsab*[ti] Sort by: Most Recent	2,202



8	Search: glofitamab[nm] OR talquetamab[nm] Sort by: Most Recent	30
9	Search: epcoritamab[ti] OR glofitamab[ti] OR teclistamab[ti] OR elranatamab[ti] OR talquetamab[ti] Sort by: Most Recent	297
10	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 Sort by: Most Recent	42,631
11	Search: Immunoglobulins[mh:noexp] AND (Injections, Subcutaneous[mh] OR Infusions, Subcutaneous[mh]) Sort by: Most Recent	315
12	Search: Immunoglobulins/therapeutic use[mh:noexp] OR Immunoglobulins, Intravenous[mh] OR Immunoglobulin G/therapeutic use[mh] Sort by: Most Recent	28,133
13	Search: ivig*[tiab] OR scig*[tiab] OR "iv ig*" [tiab] OR "sc ig*" [tiab] OR igr[tia] OR "ig rt" [tiab] Sort by: Most Recent	13,578
14	Search: (immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR IG[tiab]) AND (immunosubstitution[tiab] OR administration[tiab] OR replacement[tiab] OR substitution[tiab] OR supplementation[tiab] OR prophylactic[tiab] OR prophylaxis[tiab] OR preventive[tiab] OR prevention[tiab] OR repletion[tiab]) Sort by: Most Recent	25,747
15	Search: "immune globulin intravenous"[title/abstract:~2] OR "immune globulins intravenous"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulin intravenous"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulins intravenous"[title/abstract:~2] OR "IG intravenous"[title/abstract:~2] OR "immune globulin IV"[title/abstract:~2] OR "immune globulins IV"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulin IV"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulins IV"[title/abstract:~2] OR "immune globulin subcutaneous"[title/abstract:~2] OR "immune globulins subcutaneous"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulin subcutaneous"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulins subcutaneous"[title/abstract:~2] OR "immune globulin SC"[title/abstract:~2] OR "immune globulins SC"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulin SC"[title/abstract:~2] OR "immunoglobulins SC"[title/abstract:~2] Sort by: Most Recent	22,111
16	Search: Immunoglobulins/deficiency[mh:noexp] OR IgG Deficiency[mh] OR Agammaglobulinemia[mh] Sort by: Most Recent	8,044
17	Search: agammaglobulinemia[tiab] OR agammaglobulinaemia[tiab] OR hypogammaglobulinemia[tiab] OR hypogammaglobulinaemia[tiab] OR "immune globulin deficienc*" [tiab] OR immunoglobulin deficienc*" [tiab] OR "immune globulin depletion" [tiab] OR "IG deficienc*" [tiab] OR "immunoglobulin depletion" [tiab] OR sid[tiab] OR "secondary immune deficien*" [tiab] OR "infection prevention" [tiab] OR "infection prophylaxis" [tiab] OR "infections prevention" [tiab:~2] OR "infections prophylaxis" [tiab:~2] OR infectio*[ti] Sort by: Most Recent	660,942
18	Search: #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 Sort by: Most Recent	720,922
19	Search: #10 AND #18 Sort by: Most Recent	924
20	Search: Animals[mh] NOT Humans[mh] Sort by: Most Recent	5,361,246
21	Search: mouse[Title] OR mice[Title] OR rat[Title] OR rats[Title] OR animal[Title] Sort by: Most Recent	1,596,392
22	Search: case report[ti] OR review[ti] OR Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Meta-Analysis[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] Sort by: Most Recent	5,213,840
23	Search: #20 OR #21 OR #22 Sort by: Most Recent	10,769,472
24	Search: #19 NOT #23 Sort by: Most Recent	612
25	Search: hasabstract Sort by: Most Recent	27,735,176



26	Search: #24 AND #25 Sort by: Most Recent	562
27	Search: #24 AND #25 Filters: from 2015 - 2025 Sort by: Most Recent	364



8.2 Bilag B: Inkluderede studier

Tabel 8-1. Oversigt over studier om immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T (alfabetisk rækkefølge)

Studiedesign (reference)	Sygdomstype	Antal patienter (n)	Behandlingstype
Multicenter retrospektivt studie Dima 2025 [21]	Relaps/refraktær myelomatose	105 voksne patienter	BCMA CAR-T (cilta-cel) efter ≥ 4 tidligere behandlingslinjer. Alle patienter fik infektionsovervågning og profylakse. Immunstatus blev vurderet via IgG, IgA og IgM før og efter behandling.
Retrospektivt observationsstudie. Hill 2019 [20]	Relaps/refraktær CD19 ⁺ B-celle malignitet (ALL, CLL, NHL).	39 voksne patienter, som opnåede komplet remission ≥ 6 måneder uden yderligere antitumorbehandling. Medianalder: 58 år. 54 % havde tidligere modtaget HCT.	CD19-CAR T. IVIg blev anbefalet ved IgG <4 g/L. Serum IgG, measles-specifik IgG og antiviral IgG- repertoire blev målt før og efter behandling.
Retrospektivt studie baseret på to fase 1- studier Josyula 2022 [23]	Relaps/refraktær myelomatose	32 voksne patienter med behandlet med BCMA CAR T-celler 63 % havde IgG MM, 81 % tidligere HCT.	BCMA CAR T med eller uden gamma secretase inhibitor (GSI).
Retrospektivt single- center kohortestudie Mokhtari 2025 [22]	Storcellet B-celle lymfom (LBCL)	19 voksne patienter, som udviklede svær neurotoksicitet (ICANS grad ≥3) inden for 30 dage efter infusion. 9 patienter blev behandlet med glucokortikoider + IVIg, og 10 med glucokortikoider alene.	CD 19 CAR-T (Axi-cel) IVIg blev givet ved vedvarende eller forværret ICANS ≥48 timer efter initial steroidbehandling. IVIg blev givet til patienter med hypogammaglobulinæmi (IgG <4 g/L) og høj infektionsrisiko.
Retrospektivt multicenter studie. Data blev indsamlet fra 2016 til 2023. Sutherland 2025 [24]	Aggressive og indolente lymfomer samt leukæmi.	579 voksne patienter	CD19 CAR T. Immunoglobulinbehandling blev givet efter lægelig vurdering uden standardiseret protokol. HGG blev defineret som IgG <600 mg/dL og stratificeret som mild (400–600), moderat (200– 400) og svær (<200)



Studiedesign (reference)	Sygdomstype	Antal patienter (n)	Behandlingstype
Retrospektivt single-center studie <u>Thiruvengadam 2022</u> [9]	Relaps/refraktær myelomatose	55 voksne patienter. Medianalder: 62 år. 89 % var triple class refractory.	Behandlet med én af fire BCMA CAR T-produkter mellem 2018 og 2020. IVIG blev givet ved IgG <4 g/L men uden standardiseret protokol. HGG blev klassificeret som mild/moderat (IgG 300–600 mg/dL), signifikant (100–299 mg/dL) eller profund (<100 mg/dL).
Retrospektiv analyse fra tre kliniske forsøg mellem juli 2010 og februar 2020. <u>Uy 2020</u> [19]	CLL	71 voksne patienter. 4 patienter ekskluderet pga. manglende IgG-data efter CAR-T. Medianalder: 63 år (range 43–78).	CD19 CAR-T behandling IVIG blev givet til patienter med HGG (IgG < 4,5 g/L) efter CAR-T. IVIG anvendelse var baseret på klinisk skøn.

Tabel 8-2. Resultater om immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T (alfabetisk rækkefølge)

Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	
<u>Dima 2025</u> [21] Retrospektivt design og ingen kontrolgruppe. IVIG blev givet uden standardiseret protokol. Heterogenitet i tidligere behandlinger og cytogenetik.	Patienter blev grupperet efter forekomst af alvorlige infektioner og IgG-niveauer. Follow-up = 6 måneder (median) <u>Immunstatus</u> - For patienter, der ikke fik alvorlige infektioner efter CAR-T, var median IgG 590 mg/dL ved baseline sammenlignet med 296 mg/dL for patienter med alvorlige infektion ($p = 0.2$). Ved dag 90 efter CAR-T var median IgG hhv. 368 mg/dL og 347 mg/dL i de to grupper ($p = 0.5$). <u>Infektionshyppighed</u> - 49 % af patienterne fik infektioner, hvoraf 32 % var alvorlige (grad ≥ 3). 52 % havde grad ≥ 3 cytopeni på dag 30, og 24 % på dag 90. - IVIG givet til 51 % af patienterne uden alvorlig infektion vs. 60 % med alvorlig infektion ($p = 0.4$). - Median varighed af IVIG behandling var 75 dage. - IVIG og IgG-niveauer var ikke signifikant korreleret med øget risiko for alvorlige infektioner.



Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	
<u>Hill 2019 [20]</u> Lille sample size. Ikke alle patienter havde fuld datasæt for alle målinger. IVIG-administration og timing kan påvirke IgG-niveauer. Retrospektivt design.	Grupperet efter sygdomstype, alder og tidligere HCT. Follow-up: 508 dage (median) <u>Immunstatus</u> - HGG var almindelig før behandling. - Total IgG faldt med gennemsnitligt 17,5 % (ca. 100 mg/dL) de første 100 dage, men forblev stabilt <u>Infektionshyppighed</u> - Lav incidensrate af virale infektioner efter dag 90 på 0,91 per personår. To tilfælde af bakteriel pneumoni og fire tilfælde af cytopeni. - IVIG blev givet til 61 % af patienter med IgG < 4 g/L, men infektioner var ikke signifikant hyppigere hos dem, der ikke fik IVIG.
<u>Josyula 2022[23]</u> Lille sample size. Retrospektivt design. IVIG blev anvendt selektivt.	Stratificering efter MM-type (IgG vs. non-IgG), GSI-modtagelse, og IVIG-behandling. Median opfølgning: 180 dage. <u>Immunstatus</u> - 88 % havde IgG <4 g/L før behandling; 100 % havde <4 g/L ved dag 28. <u>Infektionshyppighed</u> - Infektioner opstod hos 53 %, især tidligt efter behandling, og var hyppigere ved høj CRS-grad. - 26% af infektionerne var alvorlige (grad 3), primært i de første 28 dage. - 41% fik virusinfektioner, 19% bakterielle, og 6% svampeinfektioner. - 63 % modtog IVIG efter behandling, primært ved lavt IgG og infektioner, men effekten på infektioner kunne ikke kvantificeret.
<u>Mokhtari 2025 [22]</u> Lille sample size. Retrospektivt design med selektionsbias. Manglende randomisering og standardisering af IVIG-indikation.	Median tid til IVIG-administration var 8 dage efter CAR T, og 1 dag efter start af steroider. <u>Immunstatus</u> - 25 % i IVIG-gruppen og 33 % i steroidgruppen havde IgG <4 g/L. <u>Infektionshyppighed</u> - Median tid til ICANS-resolution (TTR) var 3 dage i begge grupper. - IVIG-gruppen havde dårligere performance status og mere alvorlig ICANS ved baseline.



Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	- IVIG blev godt tolereret uden alvorlige bivirkninger (ingen nyresvigt, tromboembolisme eller hæmolytisk anæmi).
<u>Sutherland 2025 [24]</u> Retrospektivt design. Heterogen patientgruppe og behandlinger. Risiko for confounding by indication i resultaterne for immunglobulinsubstitution: Patienter med flere infektioner får hyppigere immunglobulinsubstitution.	Follow up: Op til 1 år efter CAR-T Grupperet efter IgG-niveauer før og efter CAR-T, samt efter infektioner og mortalitet. <u>Immunstatus</u> - 91 % udviklede HGG (IgG $\leq$ 600 mg/dL) efter CAR T - 88 % havde vedvarende HGG $>$ 12 mdr. - 54,6 % af patienter med normal IgG før behandling udviklede HGG inden for 3 mdr. - 24 % modtog Immunglobulinsubstitution på et tidspunkt under forløbet. <u>Infektionshyppighed</u> - 37% af patienterne udviklede alvorlige infektioner efter CAR-T. - Infektionsrate: $\leq$30 dage: IRR = 2.44. 31–365 dage: IRR = 0.42 ($p < 0.0001$) - Bakterielle infektioner: $\leq$30 dage: IRR = 0.63. 31–365 dage: IRR = 0.17 ($p < 0.0001$) - Risikofaktorer: HGG efter CAR-T: IRR = 2.74 ($p = 0.002$), svær HGG IRR = 3.66 og Immunglobulinsubstitution-behandling: IRR = 2.02 <u>Indlæggelser</u> - 34% blev indlagt med infektion. - Risikofaktorer: Svær HGG: IRR = 2.50 og Immunglobulinsubstitution: IRR = 2.00 <u>Dødelighed</u> - 64% af patienterne døde i studieperioden. - Risikofaktorerer: Infektion $\leq$100 dage efter CAR-T: HR = 1.50 ($p = 0.01$). Hospitalisering for infektion: HR = 1.43 ($p = 0.01$). Mild HGG: HR = 2.98 ($p = 0.045$) - Beskyttende faktor: Immunglobulinsubstitution var associeret med lavere mortalitet: HR = 0.59 ($p = 0.017$).
<u>Thiruvengadam 2022 [9]</u> Retrospektivt design. Lille sample size. Patienterne havde god performance status pga. inklusion i kliniske forsøg, hvilket begrænser generaliserbarhed.	Follow-up: 6 måneder (median) Grupperet efter infektionstidspunkt og immunglobulinstatus. <u>Immunstatus</u> - 67 % havde signifikant eller profund HGG $<$ 1 måned efter CAR T. - Efter 9–12 måneder havde 41 % stadig signifikant eller profund HGG.



Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	- HGG før CAR-T var ikke associeret med post-CAR T HGG - 58 % modtog IVIG inden for 12 måneder efter CAR- T. <u>Infektionshyppighed</u> - I alt 47 infektionsepisoder hos 53 % af patienter inden for et år efter CAR-T infusion. - 53 % af infektionerne var virale (alle respiratoriske), 40 % bakterielle og 6 % fungale. - 79 % af infektionerne var moderate, 13% milde, 6% alvorlige og 2% fatale. - 53 % af infektionerne opstod inden for de første 100 dage efter CAR-T. - 60 % af alle infektioner opstod under signifikant eller profund HGG. - Der var ingen statistisk signifikant association mellem IVIG og infektionsrisiko.
<u>Uy 2020 [19]</u>	Follow-up: 33 måneder (median)
Retrospektivt design. Infektioner inden for 28 dage efter CAR-T blev ekskluderet pga. kemoterapi-induceret neutropeni.	Responsgrupper: PR/CR (responders) vs NR/PD (non-responders).
	<u>Immunstatus</u> - Ved baseline (før CAR-T infusion) havde 44 % allerede HGG. - 72% af patienterne modtog mindst én infusion af IVIG efter CAR-T. - 81% udviklede ny eller vedvarende HGG efter CAR-T. - IVIG blev hyppigere givet til responders (83 %) end non-responders (59 %). <u>Infektionshyppighed</u> - 63 % af patienterne havde dokumenterede infektioner, som ikke var relateret til kemoterapi-induceret neutropeni. - Patienter med HGG havde i gennemsnit 1,74 infektioner (interval: 0–15), mens patienter uden havde 1 infektion (interval: 0–3). - Patienter, der modtog IVIG, havde flere infektioner (gennemsnit: 2,00 vs. 0,58; p=0.003). - Ingen forskel i overlevelse baseret på HGG-status.



Tabel 8-3. Oversigt over studier om immunglobulinsubstitution ved behandling med bispecifikke antistoffer (alfabetisk rækkefølge)

Studiedesign (reference)	Sygdomsområde	Antal patienter (n)	Behandlingstype
Prospektiv subgruppeanalyse fra et center (Holland) i klinisk studie (MajesTEC-1) Frerichs (2023)[3]	R/R myelomatose (gns. 5 tidligere behandlingslinjer)	N = 52 Alder = 64 år (median)	BCMA bispecifikke antistoffer (teclistamab) Behandlingsvarighed ikke oplyst Follow-up = 5 måneder (median)
Retrospektivt enkeltcenterstudie (USA) Lancman 2023[26]	R/R myelomatose (gns. 7 tidl. Linjer)	N = 37, alder = 66 år (median) Self-controlled case-series (SCCS)-model anvendt til sammenligning af perioder med og uden IVIG. Patienter "on-IVIG" i 56% af tiden.	BCMA bispecifikke antistoffer Lægemedelforsøg Behandlingsvarighed: 13 måneder (median) Follow-up = 18 måneder (median)
Retrospektivt multicenterstudie (USA) <u>Mohan 2025 [25]</u>	R/R myelomatose (gns. 5 tidl. Linjer)	N = 225, alder 70 år (median) <u>Primær IVIG-profylakse:</u> IVIG efter bispecifikke antistoffer, men før infektion. Median tid til opstart af IVIG = 39 dage (0-359) N = 92 <u>Ikke-primær IVIG profylakse:</u> Ingen profylaktisk IVIG N = 133 (heraf N=39 modtog IVIG sekundært til infektion)	BCMA bispecifikke antistoffer Standard of care eller lægemiddelforsøg Behandlingsvarighed af bispecifikke antistoffer (median): Primær IVIG gruppe: 7 måneder (0-38) Ikke-primær IVIG gruppe: 2 måneder (0-40) Follow-up = 10 måneder (median)



Tabel 8-4. Oversigt over studier om immunglobulinsubstitution ved behandling med Bispecifikke antistoffer (alfabetisk rækkefølge)

Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	
Frerichs (2023) [3]	<u>Infektionshyppighed</u> ≥ Grad 3 infektioner: Primær IVIG: 2 infektioner i IVIG-gruppen sv.t. 0,12/år (95% CI 0,014-0,42) Ikke-primær IVIG: 20 sv.t. 1,36/år (95% CI 0,84-2,03). Incidensratio (IRR) 11,6 (95% CI 2,70–50,0; p = 0,001) (for hændelser i ikke-primær IVIG gruppen). Dødelige infektioner: Primær IVIG: 0 Ikke-primær IVIG: 3 (9%) IVIG signifikant beskyttende faktor for alvorlig infektion i multivariat analyse (p = 0,009)
Lancman 2023 [26]	<u>Infektionshyppighed (incidensrate)</u> Alle infektioner: 3,3 /år, median tid til første infektion 3,8 måneder. IRR 0,96 (0,54-1,73, p = 0,9) ≥ Grad 3 infektioner: 0,7/år (hos 15 pt.), median tid til første alvorlige infektion 18,7 måneder. IRR 0,10; 95% CI 0,01–0,80; p = 0,03. Dødelige infektioner: 2 (COVID, sepsis) IgG koncentration som prædiktør af infektionssværhedsgrad: ROC-analyse: AUC 0,734 (moderat god) Cut-point IgG til at skelne alvorlige (≥ grad 3) fra ikke alvorlige infektioner: IgG < 433 mg/dl, sensitivitet 0,83 og specificitet 0,63 (sv.t. at 37% der havde ikke-alvorlige infektioner havde IgG < 433)
Mohan 2025 [25]	Follow up = 10 måneder (median) Mediane infektionsfri overlevelse alle infektioner: Primær IVIG: 7,7 måneder (95% CI 3-14) Ikke-primær IVIG: 3 (95% CI 3-5) (p = 0,021) Mediane infektionsfri overlevelse for ≥ grad 3 infektioner: Primær IVIG: 14 måneder (95% CI 8,8; NR) Ikke-primær IVIG: 7,5 måneder (95% CI 6,1; 14) (p=0,022) Multivariat analyse vedr. association mellem variabel og risiko for ≥ grad 3 infektioner: Primær IVIG: ikke signifikant associeret (HR 0,58; 95% CI 0,33–1,03; p = 0,064)



Reference	Effektopgørelser
Metodologiske begrænsninger	
Median tid til opstart af IVIG = 39 dage (0-359) N = 92	Sekundær IVIG: signifikant associeret (HR 0,36; 95% CI 0,16–0,81; p = 0,013) Øvrige variable signifikant associeret med infektioner: baseline lymfopeni, tocilizumab, tidligere alvorlig infektion
<u>Ikke-primær IVIG profylakse:</u> Ingen profylaktisk IVIG N = 133 (heraf N=39 modtog IVIG sekundært til infektion)	<u>Progressionsfri overlevelse (PFS):</u> Primær IVIG: 15 måneder (95% CI 13, NR) Ikke-primær IVIG: 8 (95% CI 3,9, NR) (p=0,026). <u>Overlevelse (OS):</u> Primær IVIG: 44 måneder (95% CI 27, NR) Ikke-primær IVIG: 16 (95% CI 13, NR) (p=0,007).



8.3 Bilag C: Oversigtsartikler og konsensusrapporter

Tabel 8-5. Oversigtsartikler og konsensusrapporter vedrørende immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T (i omvendt kronologisk rækkefølge)

Formål og metode Vurdering af kvalitet (AGREE II)	Anbefaling om opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling om stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Ekspertgruppe under American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) Shahid 2024 [15]			
At giver best practice-anbefalinger for infektionsforebyggelse og -håndtering hos patienter, der modtager CAR T-celleterapi, herunder anbefalinger vedrørende IVIG. <u>Sygdomsområder:</u> B-celle akut lymfoblastisk leukæmi (B-ALL), B-celle non-Hodgkin lymfomer (NHL) og myelomatose. Anbefalingerne er baseret på eksisterende retrospektive studier, meta-analyser og ekspertkonsensus, samt ASBMT/EBMT's vejledning for IVIG efter HCT [34] Styrker: Klar målgruppe, praktiske anbefalinger, bredt ekspertpanel. Svagheder: Mangler systematisk evidensvurdering, patientinddragelse og implementeringsstrategi.	Opstartskriterier Før CAR-T: • Måle serum IgG før og i de første 3 måneder efter CAR-T • IVIG kan overvejes i ugerne før start af lymfodepleterende behandling og som profylakse efter infusion, hvis der er tidligere infektioner og vedvarende HGG. Efter CAR-T: • IVIG ved IgG ≤ 4 g/L som oplever svære eller tilbagevendende bakterielle infektioner, især i det sino-pulmonale område. • IVIG evt. ved IgG 4–6 g/L, hvis der er tilbagevendende eller alvorlige bakterielle infektioner. • IVIG evt. også ved IgG < 2 g/L, især hvis der samtidig er meget lavt IgA-niveau – uanset tidspunkt efter infusion og infektionstilstand. • Patienter med IgG > 6 g/L, som har tilbagevendende eller alvorlige infektioner, bør gennemgå yderligere immunologisk udredning. • IVIG til alle børn.	Stopkriterier Efter de første 3 måneder: Patienter med IgG ≤ 4 g/L, som ikke har infektioner, kan forsøges seponeret fra IVIG med tæt monitorering.	Praktisk administration Voksne • IVIG bør gives med en dosis på 0,4 – 0,5 g/kg hver 3.–4. uge. Målet er at opnå en IgG-trough > 6 g/L. • Hvis en patient fortsat har tilbagevendende infektioner trods månedlig IVIG-behandling kan dosis eller hyppighed kan øges. • Alternativt kan subkutan administration (SCIg) med en specifik SCIg-formulering overvejes. Børn • IVIG bør gives med en dosis på 0,25 – 0,5 g/kg hver 4. uge. • Ved langvarig B-celle-aplasi kan SCIg overvejes med mål om IgG > 10 g/L.
Overordnet AGREE II-vurdering: Moderat-høj kvalitet.			
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og Joint Accreditation Committee of ISCT JACIE i samarbejde med European Haematology Association (EHA). Hayden 2022 [29]			



Formål og metode Vurdering af kvalitet (AGREE II)	Anbefaling om opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling om stop af immunglobulinsubstitutio n	Øvrige anbefalinger
At etablere best practice-anbefalinger for håndtering af voksne og børn, der modtager CAR T-celleterapi. <u>Sygdomsområder:</u> Relaps/refraktær B-ALL, B-celle lymfomer, mantelcellelymfom og myelomatose. Anbefalingen svarer til den seneste version af The EU CAR-T Handbook (2025). Konsensusbaseret tilgang baseret på litteraturgennemgang og ekspertvurdering, herunder erfaringer fra primære immundefekter. Styrker: Omfattende, praktisk guideline med klare anbefalinger og algoritmer; bred ekspertgruppe (36 internationale eksperter). Svagheder: Ingen systematisk evidensvurdering, ingen patientinddragelse, ingen formel opdateringsplan. Overordnet AGREE II-vurdering: Høj kvalitet.	Opstartskriterier • Ved HGG med IgG-niveauer under 4 g/L og alvorlige, tilbagevendende eller kroniske infektioner med kapselbærende bakterier. • Målet er at opretholde serum IgG-niveauer: > 4 g/L hos voksne (som opstartes i behandling) og aldersjusterede niveauer hos børn. • Efter stabilisering bør IgG-niveauer måles hver 3. måned.	Stopkriterier • Kan seponeres ved restitution af funktionelle B-celler (ikke nærmere uddybet)	Praktisk administration • IVIG: 0,4 g/kg hver 3.–6. uge. • SCIG: 0,1–0,15 g/kg ugentligt. Særlige risikogrupper • Rutinemæssig immunglobulinsubstitution anbefales hos børn grundet immunologisk umodenhed og høj risiko for infektioner.
Hill 2019 [27]			
At diskutere brugen af IVIG som profylakse mod infektioner hos	Opstartskriterier • IgG ≤ 4 g/L: Overvej substitution i de første 3 måneder.	Monitorering og seponering	Praktisk administration • IVIG: 0,4–0,8 g/kg hver 3–4 uge.



Formål og metode Vurdering af kvalitet (AGREE II)	Anbefaling om opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling om stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
patienter behandlet med CAR-T celleterapi. Sygdomsområder: B-celle maligniteter, især CD19-måltrettet CAR-T Behandlingsalgoritme baseres på eksisterende data (pivotal studier), ekstrapolation fra øvrige patientpopulationer og ekspertvurdering. Styrker: Klart fokus, praktiske algoritmer, relevant for klinisk praksis. Svagheder: Ikke en formel guideline udarbejdet af et fagligt selskab, mangler systematisk evidensvurdering og patientinddragelse. Overordnet AGREE II-vurdering: Moderat kvalitet.	- IgG 4–6 g/L: Overvej substitution ved alvorlige eller gentagne infektioner (særligt bakterielle). - IgG > 6 g/L: Substitution kun ved dokumenteret funktionel immundefekt.	Vurder IgG, IgA, IgM, B-celle-tal og vaccine-respons. Seponering kan overvejes ved normalisering af immunparametre og fravær af infektioner.	SCIG: 0,1–0,2 g/kg ugentligt.

Tabel 8-6. Oversigtsartikler og konsensusrapporter vedrørende immunglobulinsubstitution ved behandling med bispecifikke antistoffer (i omvendt kronologisk rækkefølge)

Formål og metode Vurdering af kvalitet (AGREE II)	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Banerjee 2025 [28]			
At argumentere for primær profylaktisk immunglobulinsubstitution ved behandling med bispecifikke antistoffer	Opstartskriterier Primær profylaktisk immunglobulinsubstitution anbefales til alle patienter i bsAb-behandling (uanset IgG-niveau og tidligere infektioner).	Stopkriterier Som mulige stopkriterier nævnes: Stabilt IgG-trough-niveau over en vis tærskel (f.eks. >4 g/L).	Praktisk administration IVIG anbefales i en dosis på 0,4 g/kg hver 4. uge. Særlige risikogrupper



Formål og metode	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Vurdering af kvalitet (AGREE II)			
Sygdomsområde: Myelomatose Ekspertvurdering (USA, Tyskland, Indien, Australien) og analyse med gennemgang af eksisterende evidens. Styrker: Klare, praktiske anbefalinger; Diskussion af cost-effectiveness og fremtidige forskningsområder. Svagheder: Ingen patientinddragelse, ingen formel evidensgradering, ingen opdateringsplan. Industrirelationer kan have påvirket uafhængighed, og anbefalingen er ikke udarbejdet af et fagligt selskab. Overordnet AGREE II-vurdering: Moderat kvalitet.	• Et IgG-niveau på ≥ 4 g/L anses ikke for tilstrækkeligt til at udelukke infektionsrisiko. • IgG-niveauer kan være falsk forhøjede pga. paraproteiner hos op mod 50 % af patienterne.	• Deeskalering af bsAb-doseringsfrekvens (f.eks. til hver 4. uge eller sjældnere). • Fast varighed (f.eks. seponering efter 6 måneders behandling).	Patienter med følgende karakteristika vurderes at have særlig høj infektionsrisiko: • Behandling med BCMA rettede bsAb. • Kombinationsterapi med bsAb og andre lægemidler. • Lymfopeni. • Komorbiditeter. • Tidligere infektioner.

International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee [Rodriguez-Otero et al., 2024](#) [31]

At give konsensusanbefalinger for optimal anvendelse af Bispecifikke antistoffer (BCMA- og ikke-BCMA-målrettede)	Opstartskriterier	Stopkriterier	Særlige risikogrupper
Sygdomsområde: Relaps/refraktær myelomatose. Baseret på systematisk litteraturgennemgang, ekspertpanel med 37 deltagere, elektronisk spørgeskema og	• IVIG anbefales til alle patienter med IgG < 4 g/L. • Tidlig opstart af IVIG anbefales, da første infektionsepisode typisk opstår tidligt i behandlingsforløbet. • IgG-niveauer kan være falsk forhøjede pga. lang halveringstid og IgG-type myelomatose; vurdering bør inkludere IgA, IgM og fratrækning af klonalt IgG.	• IVIG bør fortsættes selv efter seponering af bispecifikke antistoffer, hvis IgG < 4 g/L.	• Patienter med BCMA-målrettet antistoffer har højere infektionsrisiko.



Formål og metode	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Vurdering af kvalitet (AGREE II)			
afstemning blandt 50 eksperter.			
Styrker: Omfattende, praktisk guideline med klare anbefalinger; bred ekspertgruppe; detaljerede tabeller og algoritmer.			
Svagheder: Ingen patientinddragelse, ingen formel GRADE-analyse, ingen detaljeret opdateringsplan. Industrirelationer kan påvirke uafhængighed			
Overordnet AGREE II-vurdering: Høj kvalitet.			
International Myeloma Working Group Raje et al., 2023 [33]			
At formulere anbefalinger for infektionsforebyggelse ved behandling af Bispecifikke antistoffer.	Opstartskriterier • IVIG anbefales til alle patienter med IgG <4 g/L. • IVIG ved to eller flere tilbagevendende alvorlige infektioner med kapselbærende bakterier (uafhængigt af IgG niveau) • IVIG ved livsfarlig infektion • IVIG ved intet eller insufficent behandlingsrespons af antibiotika ved dokumenteret bakteriel infektion	Stopkriterier • IVIG seponering kan overvejes ved vedvarende IgG > 4 g/L og fravær af livsfarlig infektion.	Praktisk administration • IVIG gives med en dosis på 0,4 g/kg hver 4. uge. • Monitorering af IgG-niveauer månedligt under immunglobulinsubstitution. Særlige risikogrupper • Vedvarende HGG under behandling. • Høj alder, lav performancestatus, komorbiditet, immunoparese og cytopeni • Høj tumorbyrde og flere tidligere behandlingslinjer • Tidligere infektioner • Patienter i behandling med BCMA-målrettede bispecifikke antistoffer.
Sygdomsområde: Myelomatose			
Anbefalingerne omfatter screening, vaccination, profylakse og immunglobulinsubstitution, og bygger på konsensus ud fra data fra kliniske studier og real-world observationer.			
Styrker: Omfattende, evidensbaseret konsensus med klare anbefalinger og praktiske værktøjer; bred ekspertgruppe (13 internationale eksperter).			
Svagheder: Ingen patientinddragelse, ingen formel evidensgradering, ingen opdateringsplan.			



Formål og metode	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Vurdering af kvalitet (AGREE II)			
Industrifunding kan påvirke uafhængigheden.			
Overordnet AGREE II-vurdering: Høj kvalitet.			

Tabel 8-7. Oversigtsartikler og konsensusrapporter vedrørende immunglobulinsubstitution ved behandling med CAR-T og bispecifikke antistoffer (i omvendt kronologisk rækkefølge)

Formål og metode	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
Academic Consortium to Overcome Multiple Myeloma through Innovative Trials (COMMIT) Mohan et al., 2023 [17]			
At give praktiske anbefalinger for infektionsforebyggelse ved CAR-T og bispecifikke antistoffer behandling	Opstartskriterier • <u>CAR-T</u>: IVIG anbefales til alle patienter fra ca. dag 30 efter behandling • <u>Bispecifikke antistoffer</u>: IVIG anbefales til alle fra anden behandlingsmåned • Anbefalingen gælder uanset infektionshistorik, da HGG er næsten universel ved BsAb-behandling. • Monoklonal komponent bør fratrækkes ved vurdering af IgG.	Stopkriterier • <u>CAR-T</u>: Et år efter infusion eller når IgG > 4 g/L. • <u>Bispecifikke antistoffer</u>: Efter endt behandling eller når IgG > 4 g/L.	Praktisk administration • IVIG doseres med 0,4 g/kg hver 4. uge.
<u>Sygdomsområde</u> : Relaps/refraktær myelomatose			
Anbefalingerne er baseret på eksisterende litteratur (herunder 17 kliniske fase I-III studier), klinisk erfaring og ekspertvurdering			
Styrker : Omfattende, praktisk guideline med klare anbefalinger; bred ekspertgruppe; detaljerede tabeller og doseringsvejledninger.			
Svagheder : Ingen patientinddragelse, ingen evidensgradering, ingen opdateringsplan.			
Overordnet AGREE II-vurdering: Høj kvalitet			



Formål og metode	Anbefaling vedr. opstart af immunglobulinsubstitution	Anbefaling vedr. stop af immunglobulinsubstitution	Øvrige anbefalinger
European Myeloma Network Ludwig et al., 2023 [32]			
At give konsensusanbefalinger for håndtering af bivirkninger ved CAR-T og bispecifikke antistoffer, herunder hypogammaglobulinæmi <u>Sygdomsområde:</u> Myelomatose Konsensusrapport fra 22 eksperter. Systematisk litteraturgennemgang samt abstracts fra ASH og EHA. Tre runder af review og konsensus. Styrker: Omfattende, evidensbaseret konsensus med klare anbefalinger og praktiske værktøjer; bred ekspertgruppe. Svagheder: Ingen patientinddragelse, ingen formel evidensgradering, ingen opdateringsplan. Overordnet AGREE II-vurdering: Høj kvalitet.	Opstartskriterier • <u>CAR-T og bispecifikke antistoffer:</u> IVIG anbefales til patienter med IgG ≤ 4 g/L. • IVIG bør også gives til patienter med tilbagevendende bakterielle infektioner, som ikke responderer på antibiotisk behandling, uanset IgG-niveau.	Stopkriterier • Ikke eksplicit defineret. • IVIG kan overvejes seponeret ved vedvarende normal IgG og fravær af infektioner. • Behovet vurderes løbende ud fra klinisk respons og infektionstilfælde.	Praktisk administration • IVIG doseres med 0,4 g/kg hver 1–4 uge. • Interval afhænger af IgG-niveau og infektionshistorik. • Monitorering af IgG og infektioner anbefales løbende. Særlige risikogrupper • Patienter med BCMA-måltrettet behandling. • Nedsat knoglemarvsfunktion; høj baseline-infiltration af knoglemarvsplasmaceller • Flere tidligere behandlingslinjer, høj alder

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk