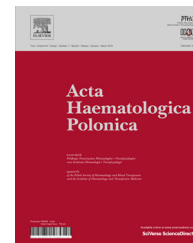




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

## Praca poglądowa/Review

# Substytucja immunoglobulin u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową i szpiczaka plazmocytozowego

## Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma



Krzysztof Jamroziak\*, Agnieszka Końska

Klinika Hematologii Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

## Historia artykułu:

Otrzymano: 07.04.2015

Zaakceptowano: 14.04.2015

Dostępne online: 20.04.2015

## Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- szpiczak plazmocytozowy
- immunoglobuliny
- powikłania infekcyjne
- hypogammaglobulinemia

## Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Plasma cell myeloma
- Immunoglobulin
- Infectious complications
- Hypogammaglobulinemia

## A B S T R A C T

Infections play an important role in the mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and plasma cell myeloma (PCM). Susceptibility to infections in CLL and MM results from complex defects of humoral and cell-mediated immunity including hypogammaglobulinemia. Potential methods of prevention of bacterial infections in CLL and PCM include vaccination against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, prophylactic use of antibiotics and intravenous or subcutaneous polyclonal immunoglobulin (IG) replacement. Majority of clinical trials evaluating IG substitution strategy in CLL and MM that were mainly performed in 1980' and 1990', have shown significant reduction in number of bacterial infections. However, IG replacement has not been associated with prolonged patients' survival while it carries important costs to healthcare systems. Based on these findings, prophylactic IG replacement therapy is mainly indicated in selected patients with high risk of infectious complications, especially those with hypogammaglobulinemia and history of severe or recurrent bacterial infections. In this paper we propose practical rules of IG replacement therapy in CLL and PCM.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) i szpiczak plazmocytozowy (SzP) należą do najczęstszych nowotworów hematologicznych u osób dorosłych. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu

lat w leczeniu obu tych chorób dokonano przełomów terapeutycznych, które przyczyniły się do istotnej poprawy rokowania. Efekt ten został osiągnięty dzięki opracowaniu i wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych klas leków, przede wszystkim przeciwciał monoklonalnych i małowzrasteczkowych inhibitorów przewodzenia sygnału przez receptor limfocyta B (B-cell

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-775 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 34 96 291, fax: +48 22 34 96 213.

Adres email: [krzysztof.jamroziak@wp.pl](mailto:krzysztof.jamroziak@wp.pl) (K. Jamroziak).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.04.002>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

receptor; BCR) w terapii PBL oraz leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu w zakresie leczenia chorych na SzP [1-4]. Nowe generacje leków umożliwiły skuteczniejszą kontrolę klonu nowotworowego, a w konsekwencji spowodowały istotne przedłużenie oczekiwanego czasu życia chorych, szczególnie zauważalne w populacji pacjentów z rozpoznaniem SzP [2].

Pomimo sukcesu nowych terapii, PBL i SzP pozostają nadal chorobami nawrotowymi i nieuleczalnymi u zdecydowanej większości pacjentów. Do najważniejszych przyczyn chorobowości i umieralności chorych na PBL i SzP należą powikłania infekcyjne, w tym przede wszystkim infekcje o etiologii bakteryjnej [5]. Podłoże zwiększonej podatności na czynniki zakaźne w PBL i SzP jest wieloczynnikowe [6, 7]. Z jednej strony podatność na infekcje jest uwarunkowana złożonymi defektami odporności komórkowej i humoralnej zależnymi bezpośrednio od procesu nowotworowego, a z drugiej strony przyczynia się do niej stosowane leczenie. W ostatnich latach stwierdzono poszerzenie spektrum zagrażających chorym na PBL patogenów, co jest najprawdopodobniej konsekwencją immunosupresyjnego działania nowych klas leków i skojarzonych schematów chemioterapii [2, 5, 7].

W świetle tych danych jest oczywiste, że istotną poprawę rokowania w PBL i SzP można uzyskać również dzięki ograniczeniu umieralności związanej z powikłaniami i choroby, i terapii [5, 8]. W konsekwencji rozwojowi nowych metod leczenia przeciwnowotworowego powinien towarzyszyć postęp w profilaktyce i terapii zakażeń. Weryfikacja skuteczności metod prewencji zakażeń powinna być prowadzona w ramach randomizowanych badań klinicznych, a uzyskane wyniki powinny być podstawą do ustalania standardów postępowania, analogicznie do terapii przeciwnowotworowej [8]. Ponadto, w planowaniu długofalowego postępowania w PBL i SzP należy uwzględnić obserwacje, że zagrożenie ciężkimi infekcjami dotyczy także pacjentów, którzy osiągnęli głęboką remisję nowotworu. Część obserwowanych defektów odporności, w tym np. hipogammaglobulinemia w PBL, nie ustępuje pomimo dobrego efektu chemioterapii [6, 7].

Jedną z potencjalnych metod profilaktyki infekcji w PBL i SzP jest substytucja poliklonalnych immunoglobulin (IG). Terapia substytucyjna IG może być prowadzona za pomocą preparatów IG do stosowania dożylnego (IGIV) lub stosowanych drogą podskórną (IGSC) [9, 10]. W pracy dokonano przeglądu opublikowanych danych na temat skuteczności i powikłań tych metod oraz zaproponowano praktyczne zasady postępowania dotyczące substytucji IG w PBL i SzP.

## Powikłania infekcyjne w PBL i SzP

Zakażenia stanowią poważny problem kliniczny zarówno w PBL, jak i SzP. Powikłania infekcyjne w populacji chorych na PBL są obserwowane około pięciokrotnie częściej niż w porównywalnej wiekowo grupie osób zdrowych i stanowią przyczynę zgonu u około 25-50% chorych [6, 11-13]. Zwiększona podatność na zakażenia w PBL wynika ze złożonego niedoboru odporności związanego z szeregiem zaburzeń odporności humoralnej i komórkowej i może poprzedzać

rozpoznanie choroby [14, 15]. Zaburzenia te są konsekwencją zarówno samego procesu nowotworowego odpowiedzialnego, między innymi, za niedobór prawidłowych limfocytów B, obniżone stężenie poliklonalnych przeciwciał, defekt dopełniacza oraz dysfunkcję limfocytów T, jak i immunosupresyjnego działania stosowanego leczenia, w tym szczególnie leków z grupy analogów nukleozydów purynowych (fludarybina, kladrybina, pentostatyna) i przeciwciał monoklonalnych (alemtuzumab, rytuksymab) [15-20]. Ryzyko wystąpienia zakażeń jest zróżnicowane, ale zasadniczo częstość infekcji i stopień ich ciężkości wzrastają wraz z zaawansowaniem choroby i liczbą przebytych linii chemioterapii [21].

Do najczęściej obserwowanych powikłań infekcyjnych u chorych na PBL zalicza się zakażenia bakteryjne, których dominacja była szczególnie wyraźna w okresie przed wprowadzeniem do terapii analogów nukleozydów purynowych i alemtuzumabu [13, 20]. Infekcje bakteryjne dotyczą przede wszystkim układu oddechowego, ale obserwuje się również zakażenia skóry, dróg moczowych, przewodu pokarmowego oraz łożyska naczyniowego. Najczęstszymi patogenami są bakterie otoczkowe z rodzajów *Streptococcus* (głównie *S. pneumoniae*) i *Haemophilus* (*H. influenzae*), które są przede wszystkim typowe dla chorych z niedoborem poliklonalnych przeciwciał. Dodatkowo, szczególnie w okresach neutropenii po chemioterapii, obserwuje się zakażenia *S. aureus* oraz Gram-ujemnymi bakteriami jelitowymi (*E. coli*, *K. pneumoniae*), które mogą prowadzić do bakteriemii oraz posocznicy, zwłaszcza u pacjentów z hipogammaglobulinemią [5, 13]. Obecnie, w dobie bardziej immunosupresyjnych terapii, często stwierdza się także infekcje wirusowe, szczególnie rodzaju *Herpes* (*Herpes simplex* i *Varicella-Zoster*). Ponadto, dla populacji pacjentów leczonych za pomocą alemtuzumabu charakterystyczna jest reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV) [22]. U chorych w zaawansowanych fazach choroby, którzy przebyli wiele linii chemioterapii, obserwuje się zwiększoną częstość infekcji oportunistycznych, w tym zakażeń grzybiczych i pasożytniczych [20, 23]. Powikłania infekcyjne są również poważnym problemem u pacjentów leczonych nowymi preparatami z grupy inhibitorów przewodzenia sygnału przez BCR, np. ibrutinibem [3]. Dotychczas nie jest jasne, czy efekt hamowania przez te leki funkcji zdrowych limfocytów B ma znaczenie w odniesieniu do ryzyka zakażeń w praktyce klinicznej [3].

Infekcje są również istotnym wyzwaniem w praktyce klinicznej i stanowią główną przyczynę zgonów pacjentów z rozpoznaniem SzP [2, 12, 24]. Ryzyko zakażeń jest około 15-krotnie zwiększone u chorych na SzP w stosunku do populacji zdrowej, przy czym około 10% chorych ginie z tego powodu w ciągu pierwszych 2 miesięcy od rozpoznania [25]. Ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych u pacjentów z rozpoznaniem SzP jest największe przez pierwsze 3-4 miesiące od rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii oraz w kolejnych nawrotach SzP [24]. Podobnie jak w PBL, przyczyny defektu odporności w SzP są złożone i wynikają zarówno z rozrostu klonalnego plazmocytów i supresyjnego działania produkowanych przez nie cytokin, jak i stosowanych terapii [12, 26]. W SzP przeważa defekt odporności humoralnej objawiający się jako obniżenie stężenia poliklonalnych przeciwciał. Należy podkreślić, że u chorych na SzP ocena ilości prawidłowych poliklonalnych przeciwciał jest

utrudniona ze względu na obecność monoklonalnego białka immunoglobulinowego [7]. Obserwuje się również obniżenie liczby i upośledzenie aktywności prawidłowych poliklonalnych limfocytów B. Zaburzenia czynności komórek efektorowych, w tym limfocytów T, makrofagów, granulocytów obojętnochłonnych oraz komórek dendrytycznych wynikają częściowo z supresyjnego działania transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor beta*; TGF- $\beta$ ) produkowanego przez patologiczne plazmocyty [7]. Zaburzenia odporności związane z chemioterapią obejmują między innymi neutropenię polekową, która jest szczególnie głęboka i długotrwała podczas leczenia wysokimi dawkami melfalanu wspomaganego autologicznym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*; autoHSCT) [27, 28]. Ten rodzaj terapii wiąże się również z uszkodzeniem ochronnej bariery, jaką stanowią błony śluzowe przewodu pokarmowego. Do zwiększonej predyspozycji do infekcji przyczyniają się również takie czynniki ryzyka, jak podeszły wiek, unieruchomienie (związane najczęściej z zaawansowanymi zmianami kostnymi) oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek [8, 27]. Do najczęstszych rodzajów infekcji w SzP należą zakażenia dróg oddechowych wywoływane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus sp.* i *Hemophilus influenzae* oraz zakażenia układu moczowego powodowane przez *Escherichia coli*. Immunosupresyjne działanie glikokortykosteroidów, które są podstawą większości schematów chemioterapii w SzP, zwiększa ryzyko infekcji wirusowych i grzybiczych [23–25]. Ponadto, u pacjentów leczonych bortezomibem często dochodzi do reaktywacji wirusów rodzaju *Herpes* [2].

### Wpływ hipogammaglobulinemii na ryzyko infekcji w PBL i SzP

Obniżone stężenie poliklonalnych IG jest charakterystycznym i najczęściej rozpoznawanym defektem immunologicznym w PBL, który występuje nawet u 85% chorych, biorąc pod uwagę cały przebieg choroby [29–32]. Stwierdzono, że hipogammaglobulinemia może na wiele lat poprzedzać rozpoznanie PBL [14]. Niedobór IG obejmuje przede wszystkim podklasy IgG3 i IgG4. Przyczyną hipogammaglobulinemii jest wiele nakładających się mechanizmów [6]. W pierwszym rzędzie za obniżoną produkcję przeciwciał odpowiedzialna jest redukcja liczby prawidłowych poliklonalnych limfocytów B, co jest związane z obecnością klonu białaczkowego. Zmniejszona produkcja przeciwciał wynika także z zaburzenia funkcji komórek regulatorowych dla limfocytów B, głównie limfocytów T, upośledzonej stymulacji cytokinowej oraz nieadekwatnej odpowiedzi limfocytów B na interleukinę 2 [6]. Dodatkowo, hipogammaglobulinemia jest nasilana przez niektóre leki nowszych generacji, analogi puryn i przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab, ofatumumab, obinatumumab) i anty-CD52 (alemtuzumab) oraz inhibitory BCR, które bezpośrednio niszczą lub hamują aktywność prawidłowych limfocytów [4, 31]. Głębokość hipogammaglobulinemii koreluje z czasem trwania PBL, okresem zaawansowania klinicznego oraz rodzajem stosowanego leczenia. Niedobór immunoglobulin w PBL ma charakter

trwały i nie ulega istotnej poprawie po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na chemioterapię [6, 18].

Należy jednak podkreślić, że nie obserwuje się ścisłej korelacji pomiędzy stopniem hipogammaglobulinemii a skłonnością do zakażeń, co prawdopodobnie wynika z współistnienia innych defektów odporności w PBL [21]. U większości pacjentów z obniżonym stężeniem IG nie stwierdza się nawracających infekcji. Nie ustalono również proggu niedoboru IG, który warunkowałby ich występowanie. Z drugiej strony, opublikowano obserwacje wskazujące na wzrost ryzyka infekcji wraz z malejącym stężeniem IG [32]. Istotne mogą być niedobory określonych podklas IgG, jak również niedobory klas IgA i IgM [32]. Aktualnie uważa się jednak, że zaawansowanie PBL i rodzaj terapii są istotniejsze dla ryzyka infekcyjnego niż stężenie IG [21].

Obniżone stężenie poliklonalnych IG jest również typowo spotykane u chorych na SzP [28, 29]. Należy podkreślić, że w tej chorobie hipogammaglobulinemia ma najczęściej charakter względny, ponieważ całkowite stężenie IG jest często podwyższone w wyniku nadprodukcji monoklonalnego białka immunoglobulinowego klasy IgG (połowa chorych na SzP). Przyczyny hipogammaglobulinemii w SzP są złożone i obejmują zmniejszoną produkcję poliklonalnych przeciwciał w wyniku zmniejszonej liczby i upośledzonej funkcji poliklonalnych limfocytów B, a także zaburzenia czynności efektorowych limfocytów T oraz komórek dendrytycznych [7].

### Metody profilaktyki zakażeń w PBL i SzP

Wśród aktualnie dostępnych w praktyce klinicznej metod prewencji zakażeń bakteryjnych w PBL i SzP wyróżnia się szczepienia ochronne przeciwko bakteriom *Pneumococcus sp.* i *Hemophilus Influenzae*, profilaktyczne przyjmowanie doustnych leków przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych oraz dożylną lub podskórną substytucję poliklonalnych IG [5, 9, 33]. W przypadku obu chorób najmniej kontrowersji budzi stosowanie szczepień profilaktycznych. Obecnie uważa się, że u każdego pacjenta z nowym rozpoznaniem PBL lub SzP należy zastosować szczepionkę polisacharydową i skoniugowaną przeciwko *Streptococcus pneumoniae* oraz sezonowe szczepienia przeciwko wirusowi grypy, a także rozważyć szczepienie przeciwko *Hemophilus influenzae*, pomimo że skuteczność nie jest optymalna [5, 34]. W miarę możliwości szczepienia powinny poprzedzać o przynajmniej 2 tygodnie moment rozpoczęcia chemoterapii. Podobny zakres szczepień wydaje się również wskazany u członków rodzin lub innych osób zamieszkujących wspólnie z chorymi, w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia kontaktowego. Zarówno u pacjentów z PBL, jak i SzP należy liczyć się z obniżoną skutecznością szczepień w stosunku do populacji zdrowej, szczególnie w zaawansowanych stadiach tych chorób [34]. Jednak w związku z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych oraz korzystnym bilansem farmakoekonomicznym stosowanie szczepień jest w pełni uzasadnione nawet przy ich niepełnej skuteczności [5, 35].

Dane na temat profilaktyki infekcji za pomocą przewlekłego stosowania antybiotyków przeciwbakteryjnych, leków

przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych u chorych na PBL i SzP są ograniczone [5]. Na podstawie wyników małego randomizowanego badania klinicznego zaleca się zastosowanie profilaktyki kotrimoksazolem przez kilka pierwszych miesięcy terapii SzP [9]. Należy jednak zwrócić uwagę, że lek ten zwiększa ryzyko powikłań skórnych powodowanych przez leki immunomodulujące. W przypadku PBL uzasadnionym wskazaniem do profilaktyki zakażenia *Pneumocytis jirovecii* za pomocą kotrimoksazolu jest leczenie analogami puryn w skojarzeniu z innymi lekami lub stosowanie alemtuzumabu [34]. Pacjenci, u których stosuje się te wysoce immunosupresyjne terapie, powinni również podlegać prewencji zakażeń wirusami *Herpes* za pomocą acyklowiru [34]. Natomiast u chorych na SzP stosowanie acyklowiru jest szczególnie zalecane u pacjentów leczonych bortezomibem w związku z wysokim ryzykiem zakażeń wirusami *Herpes*, a zwłaszcza reaktywacji wirusa *Varicella Zoster* [2]. Brakuje danych porównawczych pozwalających wybrać optymalny schemat dawkowania oraz okres stosowania tych leków. W przypadku nawracających zakażeń *S. Pneumoniae* należy rozważyć profilaktykę penicyliną, ale w praktyce najczęściej stosuje się antybiotyki z grupy chinolonów, szczególnie ciprofloksacynę i lewofloksacynę. Innym przydatnym antybiotykiem, który wykazał korzystne działanie protekcyjne u chorych z rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanymi z mukowiscydozą, jest azytromycyna. Ze względu na długi czas półtrwania, w profilaktyce infekcji lek ten stosuje się najczęściej trzy razy w tygodniu w dawce 500 mg na dobę [36]. Przewlekłe stosowanie antybiotyków może jednak prowadzić do selekcji szczepów opornych. Dlatego alternatywą jest szczegółowa edukacja chorego na temat ryzyka powikłań infekcyjnych i zapewnienie możliwości szybkiego rozpoczęcia szerokowidmowej antybiotykoterapii o spektrum obejmującym bakterie otoczkowe i pałeczki Gram-ujemne w warunkach domowych.

Substytucja IG jako metoda profilaktyczno-lecznicza została po raz pierwszy zastosowana w 1951 r. przez Ogdena Brutona i następnie stała się jedną z kluczowych metod terapii stosowanych w pierwotnych niedoborach odporności [37]. Ideą takiego postępowania jest redukcja częstości i stopnia ciężkości infekcji, przede wszystkim bakteryjnych, poprzez podniesienie stężenia swoistych przeciwciał. Obecnie substytucję preparatami IG stosuje się jako przewlekłe postępowanie profilaktyczno-lecznicze w kilku grupach chorób. Według zaleceń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*; FDA), suplementacja IG jest wskazana w pierwotnych niedoborach odporności z przewagą defektu odporności humoralnej, tzn. agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X (choroba Brutona); zespole hiper-IgM; pospolitym zmiennym niedoborze odporności (*common variable immunodeficiency*; CVID); wrodzonym niedoborze syntezy swoistych przeciwciał; złożonych niedoborach odporności z hipogammaglobulinemią (zespół Wiskotta i Aldricha, ataksja-teleangiektazja, zespół DiGeorge'a); ciężkich złożonych niedoborach odporności oraz we wtórnych niedoborach odporności po przeszczepieniach szpiku lub innych narządów, w przebiegu chorób rozrostowych, w przewlekłych zakażeniach wirusowych (HIV, EBV, CMV), w ciężkich uogólnionych zakażeniach bakteryjnych oraz w stanach utraty lub nadmiernego rozpadu IG [38].

Podstawowym źródłem wiedzy o skuteczności profilaktyki infekcji za pomocą substytucji IG jest terapia osób z pierwotnymi niedoborami odporności, gdzie bezwzględnie udowodniono korzyść z takiego postępowania [37]. Jednak we wtórnych niedoborach odporności wskazania do terapii IG są często uważane za kontrowersyjne, ponieważ brakuje odpowiednich badań randomizowanych lub dostępne wyniki są niespójne, a substytucja IG wiąże się z bardzo dużymi kosztami.

## Badania kliniczne nad rolą substytucji IG w PBL i MM

W związku z wysoką częstością zakażeń oraz powszechnym występowaniem hipogammaglobulinemii u pacjentów z PBL, nowotwór ten stanowił naturalny obszar badań klinicznych oceniających skuteczność substytucji poliklonalnych IG. W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku przeprowadzono szereg stosunkowo małych randomizowanych prób klinicznych porównujących terapię substytucyjną z placebo oraz różne schematy dawkowania IG. Podsumowanie najważniejszych wyników tych badań przedstawiono w Tabeli I [39–44]. Wszystkie dotychczasowe badania randomizowane dotyczyły podawania IGIV.

W największym badaniu randomizowanym obejmującym pacjentów z PBL, przeprowadzonym przez *Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia*, wzięło udział 84 chorych [40]. Kryteria kwalifikacji obejmowały obecność hipogammaglobulinemii, skłonności do infekcji w wywiadzie lub współistnienie obu tych cech. Zastosowano randomizację do dwóch ramion – IGIV w dawce 0,4 g/kg lub placebo; leczenie podawano co trzy tygodnie przez jeden rok [40]. Analiza wyników badania wykazała istotną redukcję częstości infekcji bakteryjnych o umiarkowanym i średnim natężeniu w ramieniu z substytucją IG, jednak podobny efekt nie dotyczył infekcji wirusowych [40]. Nie stwierdzono również zmniejszenia częstości infekcji o innej etiologii. Najważniejszym jednak wynikiem tego badania wydaje się brak wpływu substytucji IG na czas przeżycia chorych. Rutynowa substytucja nie okazała się również efektywna pod względem farmakoekonomicznym [40]. Wyniki pozostałych, mniejszych badań wskazywały przede wszystkim na redukcję ryzyka infekcji o różnym stopniu nasilenia (Tab. I).

Znacznie mniej prób klinicznych dotyczących celowości profilaktycznej substytucji IG przeprowadzono u chorych na SzP (Tab. II) [28, 32, 45, 46]. W najważniejszym badaniu randomizowanym, które było koordynowane przez *UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma*, oceniono efekt substytucji IG u 82 chorych w fazie plateau SzP [33]. W tym wieloosrodkowym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu zastosowano dodatkową stratyfikację uwzględniającą wyjściowe stężenia poliklonalnych IG, co sprawia, że jest ono bardzo wartościowe pod względem metodologicznym. Terapia polegała na podawaniu IGIV w dawce 0,4 g/kg w ramieniu badanym lub infuzji 0,4% roztworu albuminy o podobnej objętości w ramieniu placebo, co 4 tygodnie przez okres 12 miesięcy [33]. U żadnego z włączonych do badania chorych nie stosowano profilaktycznej antybiotykoterapii. W okresie obserwacji

**Tabela I – Badania randomizowane nad profilaktyką infekcji za pomocą substytucji immunoglobulin u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową****Table I – Randomized clinical trials evaluating immunoglobulin replacement therapy as prophylaxis of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia**

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj porównania	Najważniejsze wyniki
Boughton, 1995 [39]	42	IVIG vs placebo	Istotnie mniej infekcji ogółem i istotnie mniej ciężkich infekcji w grupie IVIG
CGSIGLL, 1988 [40]	84	IVIG vs placebo	Istotnie mniej infekcji ogółem i istotnie mniej ciężkich infekcji w grupie IVIG
Chapel, 1994 [41]	34	IVIG 0,5 g/kg vs IVIG 0,25 g/kg	Brak różnicy w częstości infekcji
Gamm, 1994 [42]	36	IVIG 0,5 g/kg vs IVIG 0,25 g/kg	Brak różnicy w częstości infekcji
Griffiths, 1996 [43]	12	IVIG vs placebo	Istotnie mniej ciężkich infekcji w grupie IVIG, istotnie mniej ciężkich infekcji bakteryjnych w grupie IVIG
Molica, 1996 [44]	42	IVIG vs obserwacja	Istotnie mniej infekcji ogółem oraz ciężkich infekcji w grupie IVIG po 6 i 12 miesiącach

**Tabela II – Wybrane badania nad substytucją immunoglobulin jako metodą profilaktyki powikłań infekcyjnych u chorych na szpiczaka plazmocytozowego****Table II – Selected clinical trials evaluating immunoglobulin replacement therapy as prophylaxis of infectious complications in patients with multiple myeloma**

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj porównania	Najważniejsze wyniki
Chapel, 1994 [33]	83	IVIG vs placebo (badanie randomizowane)	znacznie mniejsza liczba ciężkich infekcji w grupie otrzymującej Immunoglobuliny w porównaniu z placebo
Blombery, 2001 [28]	266	IVIG vs brak profilaktyki w okresie okołoprzeszczepowym (badanie retrospektywne)	Brak istotnych różnic w częstości infekcji, liczbie dni z gorączką i liczbie dni hospitalizacji

stwierdzono 10 epizodów posocznicy lub zapalenia płuc w grupie otrzymującej placebo i ani jednego takiego epizodu w grupie leczonej IVIG ( $p = 0,002$ ). Ponadto, w ciągu całego okresu obserwacji w badaniu wystąpiło 38 ciężkich infekcji w grupie placebo i 19 u chorych otrzymujących profilaktycznie IVIG ( $p = 0,019$ ) [33]. Stwierdzono również zmniejszenie ryzyka nawrotu infekcji w grupie chorych otrzymujących IVIG. Dodatkowo retrospektywnie oceniono efekt szczepienia przeciwko *Pneumococcus* sp. (szczepionka Pneumovax). Zidentyfikowano 54 chorych, którzy zostali zaszczepieni przed badaniem i u których następnie oceniono stężenia swoistych przeciwciał w klasie IgG. Stwierdzono, że największą korzyść z profilaktyki IVIG odnosili pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na szczepienie przeciwko *Pneumococcus* definiowaną jako mniej niż dwukrotny wzrost stężenia swoistych przeciwciał. W ocenie tolerancji substytucji IG stwierdzono, że ten rodzaj profilaktyki wiązał się z większą toksycznością niż placebo (12 vs 5% powikłań infuzji), jednak obserwowano wyłącznie powikłania o łagodnym lub umiarkowanym natężeniu [33]. Najbardziej współczesnym badaniem dotyczącym znaczenia substytucji IG u chorych na SzP jest opublikowana w 2011 r. praca badaczy z Australii [28]. W dużej nierandomizowanej analizie retrospektywnej autorzy ocenili wpływ zastosowania IVIG na wystąpienie powikłań infekcyjnych w okresie okołotransplantacyjnym u 266 chorych, u których wykonano autoSCT w latach 2000–2009 [28]. W pracy nie wykazano istotnych różnic w częstości infekcji ogółem ani poszczególnych typów (bakteriemi, zapaleniu płuc, zakażeń układu moczowego

i infekcji żołądkowo-jelitowych) w grupie 130 chorych, którzy otrzymali wlew IVIG w stosunku do 110 chorych bez takiej infuzji. Autorzy podkreślają, że wyniki badania kwestionują celowość użycia IVIG u chorych na SzP w okresie okołoprzeszczepowym [28].

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych, badania kliniczne nad profilaktyką IVIG w PBL i SzP obejmowały zazwyczaj małe grupy pacjentów i stosunkowo krótki czas obserwacji (Tab. I i II). Z tych względów najczęściej nie zapewniały one odpowiednich warunków statystycznych do oceny najistotniejszych klinicznie parametrów, szczególnie wpływu substytucji IG na czas przeżycia chorych i występowanie zagrażających życiu zakażeń. W celu zwiększenia siły wniosków badania randomizowane w PBL i SzP zostały ostatnio poddane metaanalizie [47]. Cele pierwszorzędowe tej analizy obejmowały ocenę wpływu substytucji IG na umieralność ogólną niezależnie od przyczyny zgonu oraz na częstość infekcji o ciężkim przebiegu. Po wykluczeniu prób niespełniających założonych kryteriów, do metaanalizy ostatecznie włączono 9 spośród 16 zidentyfikowanych badań randomizowanych [47]. Na podstawie wykonanych analiz nie wykazano istotnego wpływu substytucji IG na oczekiwany czas przeżycia pacjentów. Natomiast potwierdzono istotną statystycznie redukcję ciężkich infekcji oraz klinicznie udokumentowanych infekcji ogółem [47]. Ponadto zaobserwowano, że stosowanie IgIV jest związane z większą toksycznością niż placebo, jednak poważne powikłania są bardzo rzadkie [47].

Należy jednak podkreślić, że wnioski z tej metaanalizy mają istotne ograniczenia. Informacje na temat głównych

punktów końcowych (umieralność ogółem i częstość ciężkich infekcji) były dostępne tylko w trzech spośród analizowanych badań. Ponadto badania te były w większości przeprowadzone 20–30 lat temu, w innej epoce terapii przeciwnowotworowej i wspomagającej, a w większości badań nie stosowano stratyfikacji względem wyjściowego stężenia IG i uznanych parametrów rokowniczych PBL i SzP.

## Objawy niepożądane preparatów immunoglobulin

Analizy działań niepożądanych profilaktycznego stosowania IVIG zostały przeprowadzone przede wszystkim u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności [48]. Należy więc ostrożnie odnosić je do starszej wiekowo populacji chorych na PBL i SzP. Zasadniczo substytucja IG jest dobrze tolerowana. W opublikowanych raportach działania niepożądane przy stosowaniu IGIV występują podczas 5–20% infuzji, a ciężkie efekty niepożądane są bardzo rzadkie [48–54]. Systemowe powikłania SCIG są rzadsze niż IVIG [10, 54].

Działania niepożądane preparatów IVIG można podzielić na podstawie czasu ich wystąpienia od rozpoczęcia wlewu na wczesne i późne. Do wczesnych, występujących do 24 godzin objawów zalicza się poważne powikłania o charakterze reakcji wstrząsowej mogące stanowić zagrożenie życia chorego (hypotonia, obrzęk i skurcz oskrzeli, duszność, zaburzenia świadomości). Pojawiają się one zwykle wkrótce po rozpoczęciu infuzji [48]. Do innych wczesnych objawów zalicza się nudności, wymioty, bóle pleców, duszność, bóle stawów, kości i mięśni oraz bóle w klatce piersiowej, zaczerwienie twarzy, uczucie gorąca, dreszcze, gorączkę, niepokój, uczucie rozbicia i osłabienie [48]. Objawy o typie bólów głowy, bólów mięśniowych, uczucia rozbicia, osłabienia i zmęczenia mogą również wystąpić powyżej 24 i 48 godzin od przetoczenia.

Do rzadkich późnych objawów niepożądanych substytucji IG zalicza się także niewydolność nerek, epizody zakrzepowatorowe oraz zaostrenie niewydolności serca [49–51]. Objawy te występują szczególnie u osób dorosłych obarczonych innymi czynnikami ryzyka i czasami mogą stanowić powikłanie zagrażające życiu chorego [49]. W związku z powyższym, szczególną ostrożność należy stosować u chorych z czynnikami ryzyka zakrzepowatorowego, szczególnie u pacjentów leczonych kombinacją leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) z polichemioterapią lub wysokimi dawkami kortykosteroidów, a także u chorych unieruchomionych, np. z powodu złamań patologicznych [8]. Wśród rzadkich objawów niepożądanych należy również wymienić hemolizę obserwowaną z częstością około 1:10 000 infuzji [48].

## Podskórne preparaty immunoglobulin

Preparaty SCIG są alternatywnym sposobem stosowania substytucji IG w pierwotnych i wtórnych niedoborach odporności [10, 52]. Droga podskórna jest uważana za lepiej tolerowaną ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych typowych dla IGIV (gorączka, dreszcze, anafilaksja), a dodatkowo pozwala na uzyskiwanie bardziej stabilnych stężeń IgG [52–54]. Największą zaletą tej metody jest możli-

wość wykonywania infuzji samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych, co wiąże się z redukcją kosztów szpitalnych, a także istotnie większym komfortem życia chorego [52]. Z drugiej strony, wymagana jest dobra współpraca pacjenta i znacznie większa ilość podań. Ostatnio opracowano systematyczny przegląd opublikowanych badań klinicznych w celu porównania skuteczności i toksyczności IVIG i SCIG [10]. Autorzy stwierdzili, że SCIG są leczeniem bezpiecznym i o aktywności co najmniej porównywalnej z IVIG, nadal jednak brakuje badań dobrej jakości porównujących te dwie metody leczenia [10]. Pewnym problemem pozostaje sposób przeliczania dawki przy przestawianiu chorego z IVIG na SCIG. Istnieją zasadniczo dwie metody: przeliczenie dawki jak 1:1 lub dostosowanie dawki SCIG do pola pod krzywą stężenia uzyskiwanego przy stosowaniu IVIG [10, 53].

## Praktyczne zasady substytucji IG w PBL i SzP

Większość badań randomizowanych, a także ich metaanaliza udowadnia, że substytucja IG zmniejsza ryzyko ciężkich infekcji bakteryjnych, szczególnie dotyczących dróg oddechowych, a więc prawdopodobnie może zapobiegać zgonom infekcyjnym w określonej grupie chorych na PBL i SzP [47]. Stanowi to istotną przesłankę przemawiającą za stosowaniem tej metody w praktyce klinicznej. Z drugiej strony, rutynowa substytucja IG u każdego chorego z PBL lub SzP, u którego stwierdza się hypogammaglobulinemię, nie wydaje się obecnie uzasadniona, ponieważ: 1) większość chorych z hypogammaglobulinemią nie ma skłonności do ciężkich infekcji bakteryjnych, 2) dotychczas nie wykazano korzystnego wpływu substytucji IG na czas przeżycia w niewyselekcjonowanych grupach chorych na SzP i PBL, 3) rutynowa substytucja nie jest kosztowo efektywna [55].

Z tych względów, w opinii wielu grup eksperckich racjonalnym podejściem do substytucji IG w PBL i SzP jest ograniczenie wskazań do chorych z wysokim ryzykiem infekcji bakteryjnych, a także monitorowanie efektu klinicznego tej metody [9, 34, 38, 56]. Właściwą populacją docelową wydają się pacjenci ze współistnieniem głębokiej hipogammaglobulinemii i nawracających, istotnych klinicznie infekcji bakteryjnych, szczególnie jeżeli dotyczą one układu oddechowego, a inne metody profilaktyki zakażeń (szczepienie przeciwko *Pneumococcus*, antybiotykoterapia profilaktyczna) zawiodły [9, 33]. Poniżej przedstawiono propozycje praktycznych kryteriów rozpoczęcia, kontynuacji i zakończenia substytucji IG u chorych na PBL i SzP oparte na analizie danych z badań klinicznych i opublikowanych wytycznych oraz własnej opinii autorów.

### Postępowanie przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej

1. U wszystkich pacjentów z nowym rozpoznaniem PBL i SzP zalecana jest ocena stężeń poliklonalnych IG klas IgG, IgA i IgM oraz zebranie szczegółowego wywiadu powikłań infekcyjnych. Następnie, parametry powinny być regularnie monitorowane, ponieważ częstość hipogammaglobulinemii i ryzyko infekcji wzrasta wraz z czasem trwania choroby. Brakuje podstaw naukowych

do ustalenia częstotliwości monitorowania stężenia IgG, jednak rozsądne wydaje się powtarzanie oceny co 6 lub 12 miesięcy, a także przy rozpoczynaniu kolejnej linii chemioterapii.

2. U wszystkich pacjentów z nowym rozpoznaniem PBL i SzP zalecane są szczepienia przeciwko *Pneumococcus*, sezonowe szczepienia przeciwko wirusowi grypy oraz rozważenie szczepienia przeciwko *Hemophilus Influenze*, jak najwcześniej i co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo, u chorych z nawrotowymi infekcjami należy rozważyć profilaktyczną antybiotykoterapię. Substytucja IG ma największe uzasadnienie u chorych, u których pozostałe metody profilaktyczne zawiodły.

#### Wskazania do rozpoczęcia substytucji

1. Profilaktyczną terapię substytucyjną IG należy rozważyć u pacjentów z PBL i SzP, u których stwierdzono hipogammaglobulinemię lub dysfunkcyjną gammaglobulinemię (SzP) oraz istotny wywiad infekcyjny. Progowe stężenie poliklonalnych przeciwciał nie zostało jednoznacznie ustalone, ale najczęściej przyjmuje się stężenie IgG w surowicy poniżej 300 lub 500 mg/dL. U pacjentów z rozpoznaniem SzP produkującego białko monoklonalne klasy IgG należy uwzględnić różnicę pomiędzy całkowitym stężeniem IgG i stężeniem białka monoklonalnego, co może jednak być mało precyzyjne.
2. Istotny wywiad infekcyjny można zdefiniować jako ostatnio przebytą, zagrażającą życiu infekcję bakteryjną lub infekcje nawracające i istotne klinicznie (tzn. wymagające hospitalizacji i/lub antybiotykoterapii dożylniej), jeżeli istnieje uzasadnione podejrzenie, że były zależne od obniżonego stężenia przeciwciał. W ocenie związku infekcji z hipogammaglobulinemią należy uwzględnić obecność innych czynników ryzyka zakażeń bakteryjnych, np. neutropenię, zapalenie błon śluzowych po chemioterapii i podobne.
3. Dodatkowo podanie IG można rozważyć w przypadku ostrej, zagrażającej życiu infekcji przy współistnieniu hipogammaglobulinemii. Należy jednak pamiętać, że istnieje znacznie mniej danych klinicznych potwierdzających skuteczność takiego postępowania terapeutycznego w porównaniu z przewlekłą substytucją.
4. Przed włączeniem substytucji należy rozważyć potencjalną korzyść kliniczną i ryzyko działań niepożądanych, w tym szczególnie rzadkich, ciężkich powikłań. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wzrasta u chorych z innymi czynnikami ryzyka, np. zaawansowanym wiekiem, unieruchomieniem, stosowaniem leków immunomodulujących, wysokich dawek steroidów i polichemioterapii. Ryzyko uszkodzenia nerek jest większe u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek.
5. Nie ma wskazań do rutynowej substytucji IG u chorych na SzP w okresie okołoprzeszczepowym (autoSCT), jeżeli nie stwierdza się bakteryjnych powikłań infekcyjnych.

#### Dawkowanie i droga podania

1. Optymalna początkowa dawka IG nie jest ustalona, ale w przeprowadzonych badaniach klinicznych najczęściej

stosowano IVIG w dawce 0,4 g/kg masy ciała (rzadziej 0,25 g/kg masy ciała), co 3–4 tygodnie. U chorych ze współistniejącą przewlekłą chorobą układu oddechowego, a szczególnie u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli, można rozważyć większą dawkę początkową.

2. Ze względu na indywidualne różnice metabolizmu IG i wrażliwości na czynniki infekcyjne, dawka i częstotliwość podawania powinny być modyfikowane w zależności od uzyskiwanych stężeń IG i skuteczności prewencji infekcji.
3. Większość danych klinicznych dla PBL i SzP pochodzi z badań nad IVIG, jednak SCIG wydają się równie skuteczne, a ryzyko systemowych powikłań jest mniejsze. Należy uwzględnić różnice farmakokinetyczne dotyczące przeliczenia dawki preparatu dożylnego na podskórny.

#### Monitorowanie skuteczności substytucji

Skuteczność substytucji ocenia się pod względem redukcji częstości infekcji i uzyskania docelowego stężenia IgG. Docelowe stężenie IgG nie zostało jednoznacznie określone, ale najczęściej przyjmuje się stężenia powyżej 500–800 mg/dL. Monitorowanie stężenia IgG powinno być prowadzone przed każdym podaniem, przynajmniej przez kilka pierwszych miesięcy substytucji, do czasu uzyskania stabilnych stężeń IgG. W przypadku występowania stężeń niższych lub wyższych niż zamierzone należy rozważyć indywidualizację dawkowania, w tym zmianę częstości infuzji lub dawki. Ocena powikłań infekcyjnych powinna być przeprowadzana w regularnych odstępach czasu, np. co 3 miesiące lub 6 miesięcy i uwzględniać częstość, ciężkość i etiologię infekcji. Ocena skuteczności profilaktyki powinna odnosić się do infekcji bakteryjnych, szczególnie układu oddechowego, ponieważ wpływ IG na inne typy i lokalizacje infekcji jest niewielki lub wątpliwy. Należy odnieść liczbę i ciężkość obserwowanych infekcji do parametrów sprzed rozpoczęcia substytucji uwzględniając sezonowość infekcji.

#### Decyzja o kontynuacji lub zakończeniu substytucji

Brak danych z randomizowanych badań klinicznych, co do optymalnego czasu trwania substytucji. W przypadku długotrwałej skuteczności można rozważyć próbne odstawienie IVIG i ocenę. W przypadku nieskuteczności terapii substytucyjnej leczenie należy przerwać, szczególnie jeżeli próbowano zwiększyć dawkę i nie obserwowano efektu. Przerwanie leczenia jest uzasadnione wysokim kosztem terapii, a także ryzykiem działań niepożądanych. Nie ma danych dotyczących właściwego czasu obserwacji przed odstawieniem substytucji, jednak uzasadniony wydaje się okres 6 lub 12 miesięcy.

---

#### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

#### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Robak T, Jamrozik K, Robak P. Current and emerging treatments for chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2009;69:2415-2449.
- [2] Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-4790.
- [3] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- [4] Bauer K, Rancea M, Roloff V, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008079.
- [5] Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:365-370.
- [6] Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008;87:49-62.
- [7] Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:563-579.
- [8] Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:817-835.
- [9] Provan D, Chapel HM, Sewell WA, O'Shaughnessy D, UK Immunoglobulin Expert Working Group. Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. *BMJ* 2008;337:1831.
- [10] Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous Immunoglobulin for Primary and Secondary Immunodeficiencies: an Evidence-Based Review. *Drugs* 2013;73:1307-1319.
- [11] Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89:374-377.
- [12] Twomey J. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia. *Arch Intern Med* 1973;132:562-565.
- [13] Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, et al. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033-2039.
- [14] Anderson LA, Landgren O, Engels EA. Common community acquired infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147:444-449.
- [15] Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:197-209.
- [16] Heath ME, Cheson BD. Defective complement activity in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1985;19:63-73.
- [17] Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1204-1213.
- [18] Hersey P, Wotherspoon J, Reid G, et al. Hypogammaglobulinaemia associated with abnormalities of both B and T lymphocytes in patients with chronic lymphatic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1980;39:698-707.
- [19] Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981;57:418-420.
- [20] Nosari A, Tedeschi A, Ricci F, et al. Characteristics and stage of the underlying diseases could determine the risk of opportunistic infections in patients receiving alemtuzumab. *Haematologica* 2008;93:30-31.
- [21] Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;122:600-606.
- [22] O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:125-130.
- [23] Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-1075.
- [24] Savage D, Lindenbaum J, Garrett T. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50.
- [25] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005;23:9219-9226.
- [26] Perri RT, Heibel RT, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *JAMA* 1981;71:935-940.
- [27] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-1225.
- [28] Blombery P, Prince HM, Worth LJ, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. *Ann Hematol* 2011;90:1167-1172.
- [29] Chapel H, Griffiths H, Brennan V, Bunch C, Lea J, Lee M. Hypogammaglobulinaemia in low grade B cell tumours; significance and therapy. *Immunol Invest* 1991;20:187-191.
- [30] Rozman C, Montserrat E, Viñolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer* 1988;61:279-283.
- [31] Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:106-111.
- [32] Itälä M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992;48:266-270.
- [33] Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-1063.



- [34] NCCN Clinical practice Guideline "Prevention and treatment of cancer related infections" version 2.2014. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- [35] Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19:1671-1677.
- [36] Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2012;380:660-667.
- [37] Buckley RH. Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:665-690.
- [38] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the primary Immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:525-553.
- [39] Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80.
- [40] Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-907.
- [41] Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-212.
- [42] Gamm H, Huber C, Chapel H, et al. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994;97:17-20.
- [43] Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with lowgrade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366-368.
- [44] Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126.
- [45] Hargreaves RM. Infection, immune responses and intravenous immunoglobulin infection prophylaxis in myeloma. *Br J Cancer* 1992;66:11.
- [46] Musto P, Brugiattelli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89:945-946.
- [47] Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764-772.
- [48] Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:139-145.
- [49] Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol* 2004;83:661-665.
- [50] Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High dose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 1991;337:457-458.
- [51] Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992;339:662-664.
- [52] Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-185.
- [53] Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011;139:133-141.
- [54] Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernandez- Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol* 2011;31:952-961.
- [55] Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:81-86.
- [56] Dhalla F, et al. Antibody Deficiency Secondary to Chronic Lymphocytic Leukemia: Should Patients be Treated with Prophylactic Replacement Immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014;34:277-282.