

Léčba sekundární imunodeficiency u hematoonkologických pacientů

Alexandra Jungová

Hematologicko onkologické oddělení, FN Plzeň

Sekundární imunodeficiency (SID) je velmi častou komplikací hematologických, onkologických či jiných chronických onemocnění a je velmi často podceňována a přehlížena. SID vzniká jak vlivem základního onemocnění, tak vlivem podávané léčby a zvyšuje morbiditu i mortalitu. Nejčastěji se jedná o deficit humorální imunity a klinicky se SID projevuje zvýšenou frekvencí, přítomností neobvyklých komplikací u běžných infekcí a také výskytem oportunních infekcí. Substituční léčba imunoglobuliny je u těchto pacientů indikovaná a významně snižuje nemocnost pacientů včetně spotřeby antibiotik, potřeby hospitalizací pro infekční komplikace a zároveň snižuje mortalitu způsobenou infekčními agens. Moderní terapie, jako je CAR T terapie či bispecifické protilátky, prokazatelně zhoršují imunitu, a proto potřeba substituční terapie imunoglobuliny, ať ve formě subkutánní či intravenózní, bývá nezbytná. V tomto textu není řešena problematika antiinfekční profylaxe ani vakcinace, je řešena až kauzální léčba SID.

Klíčová slova: sekundární imunodeficiency, B cell ablativní terapie, SCIG, IVIG.

Treatment of secondary immunodeficiency in hemato-oncological patients

Secondary immunodeficiency (SID) is a very common complication of hematologic, oncologic, or other chronic diseases and is often underestimated and overlooked. SID arises both as a result of the underlying disease and as a consequence of the administered treatment, leading to increased morbidity and mortality. It most commonly involves a deficiency in humoral immunity and clinically manifests as an increased frequency of infections, the presence of unusual complications from common infections, and the occurrence of opportunistic infections. Immunoglobulin replacement therapy is indicated for these patients as it significantly reduces patient morbidity, including the use of antibiotics, the need for hospitalization due to infectious complications, and also decreases mortality caused by infectious agents. Modern therapies, such as CAR-T therapy or bispecific antibodies, have been shown to impair the immune system, making immunoglobulin replacement therapy, whether in subcutaneous or intravenous form, often necessary. This text does not address the issue of anti-infective prophylaxis or vaccination; it only deals with the causal treatment of SID.

Key words: secondary immunodeficiency, B cell ablative therapy, SCIG, IVIG.

Úvod

Hematoonkologie prošla v posledních letech nebývalým rozvojem v oblasti léčby. Ačkoliv se zlepšuje přežívání hematoonkologických pacientů, zároveň narůstá jejich prevalence (jejich celkový počet v populaci) a také kumulace (celkový počet léčených pacientů).

V roce 2010 bylo léčeno 4 706 hematoonkologických pacientů a v roce 2020 pak už 8 945 nemocných, což je nárůst o 90 % za 10 let (1). A se zlepšujícími se možnostmi léčby však zároveň stoupá množství a variabilita následných komplikací. O to je tedy důležitější prevence nebo léčba komplikací způsobených komplexní

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):334-338

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.070>

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 12. 9. 2024

MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.

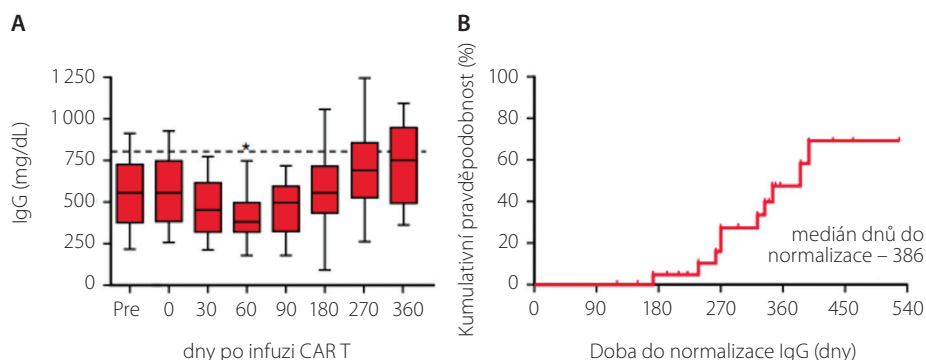
jungovaa@fnplzen.cz

terapií. Sekundární imunodeficeience (SID) je jednou z nejzávažnějších a nejčastějších komplikací. Jedná se o získanou poruchu imunity – nejčastěji humorální složky imunity – tedy produkce imunoglobulinů a cytokinů. Primárním důvodem SID je u hematologických pacientů základní onemocnění a nejvíce se tedy projevuje u pacientů s nemocemi postihující lymfocytární/plazmocytární populaci (chronická lymfatická leukemie – CLL, mnohočetný myelom – MM, Waldenströмова makroglobulinemie – MW, akutní leukemie). U těchto nemocí je poškození zdravých B lymfocytů největší a tím pádem nemůže docházet k fyziologickému vývoji v plazmocytech produkujících imunoglobuliny, ale navíc také dochází k deficitu a poruše T lymfocytů i složek komplementové kaskády (2). Imunodeficienci navíc dále prohlubuje podání lymfodepleční léčby (fludarabin, bendamustin), imunoterapie cílené na CD 20 antigen (rituximab, obinutuzumab) nebo jiné povrchové antigeny (daratumumab), ale také transplantace kostní dřeně či imunosuprese. Specifickým patofyziologickým podkladem vzniku SID u MM je imunoparéza – tedy útlak zdravých, polyklonálních imunoglobulinů patologickým monoklonálním imunoglobulinem, secernovaným buňkami MM. Také zde dochází k dysfunkci Th lymfocytů a supresi normálních zdravých B-lymfocytů a prekursorů plazmocytů patologickým klonem.

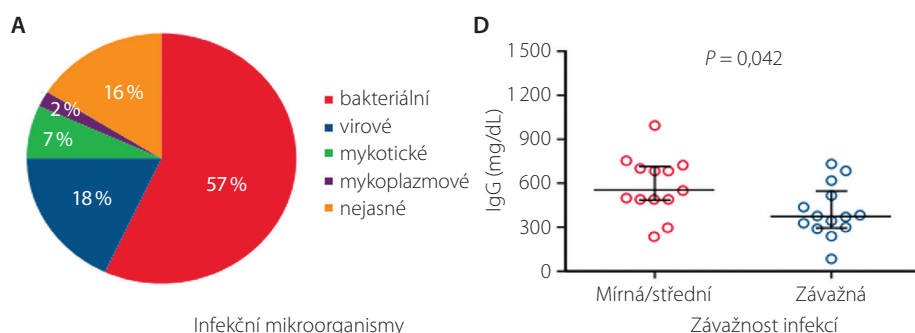
Terapie CAR T

Nejmodernějším trendem léčby je u pacientů s lymfomy, MM či akutními leukemiemi léčba CAR T – kdy jsou *ex vivo* manipulované pacientovy T-lymfocyty upraveny pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR). Genetická manipulace zvyšuje efektivitu těchto upravených T-lymfocytů, a proto takto upravené CAR T lymfocyty mohou podstatně efektněji redukovat nádorovou masu, která exprimuje na nádorových buňkách cílový antigen (3). Bohužel přes nespornou efektivitu této léčby je patrný zásadní zásah do imunitních procesů a je jasné vidět, že k rekonstituci polyklonálních IgG nad 50 % normy dochází až zhruba půl roku po podání CAR T (4) (Obr. 1, Obr. B). S tím souvisí právě i výskyt infekcí při této léčbě a na Obr. 2 – Obr. D je vidět, že čím větší pokles IgG, tím větší riziko těžší infekční komplikace, rizikový cut off je hladina IgG pod 4 g/l (4). Největší riziko infekcí

Obr. 1. Rekonstituce imunoglobulinů po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603



Obr. 2. Výskyt infekcí po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem v závislosti na hodnotě IgG imunoglobulinů. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603

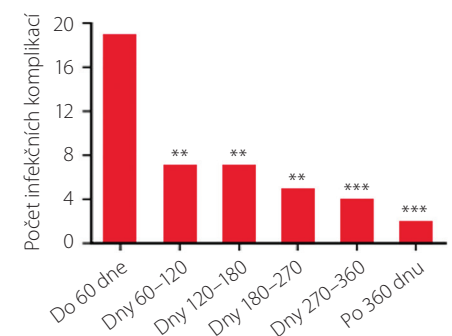


se ukazuje v prvním půl roce po podání léčby (Obr. 3) (4), kdy ještě nedošlo k rekonstituci zdravých polyklonálních IgG, a proto je v tuto dobu nutno myslet na včasnou substituci imunoglobulinů jako prevenci zásadních, potenciálně i fatálních infekčních komplikací. A podobné problémy se objevují i u léčby bispecifickými protilátkami (teclistamab, mosenuzumab, glofitamab a jiné).

Substituční terapie

Substituční léčba – tedy podávání lidského imunoglobulinu G je možná buď intravenózně (IVIG), či subkutánně (SCIG) (Graf 1). U subkutánní varianty máme 2 možnosti – buď použít 20 % SCIG, kdy podáváme s.c. menší objemy (5–20 ml) v častějších intervalech (1x týdně) nebo ve formě facilitovaného SCIG, kdy se podávají větší objemy s.c. (50–200 ml) včetně podání hyaluronidázy před vlastním podáním Ig, ale aplikace pak probíhají méně často (1x měsíčně). U SCIG forem není nutné podávat premedikaci na rozdíl od IVIG, kdy je premedikace doporučena (5). Dávkování se odvíjí jak od hmotnosti pacienta, hodnot IgG, ale hlavně rizikovitosti a nemocnosti pacienta –

Obr. 3. Počty infekčních příhod po CAR T terapii (anti BCMA) u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem dle doby po podání CAR T léčby. Zdroj: Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. doi 10.1182/bloodadvances.2021004603



** $P < ,01$, *** $P < ,001$, porovnávalo s počty infekcí do 60. dne po aplikaci CAR T terapie

obvykle zahajujeme dávkou 0,1–0,2 g/kg/3–4 týdny. Dle výše uvedených parametrů dávku následně upravujeme nebo ponecháváme. Sledování hodnot polyklonálních IgG stačí maximálně 1x měsíčně, jelikož poločas hladiny IgG je přibližně 21 až 24 dní. To znamená, že polovina množství IgG v těle se rozpadne nebo je eliminována z krevního oběhu během tohoto období (6).

Indikace podávání (Graf 2):

- 1) pacientům s opakovanými infekty ve smyslu více než tři infekty vyžadující antimikrobiální terapii za méně než 6 měsíců
- 2) pacientům s těžkým infektem vyžadujícím péči na JIP
- 3) pacientům s hladinou IgG pod 4 g/l (zde zvážit aktuální stav a nemocnost)

Možnosti podávání imunoglobulinů

Terapeuticky ekvivalentní podání je: 1x měsíčně IVIG nebo 1x týdně SCIG 20% nebo 1x měsíčně facilitovaný SCIG (7). S.c. podání umožňuje oproti intravenózní aplikaci udržovat stabilnější sérové koncentrace IgG díky pozvolnějšímu vstřebávání IgG protilátek do systémové cirkulace (Obr. 4). S.c. podávání také udržuje vyšší koncentrace IgG v séru oproti měsíčnímu IVIG při aplikaci stejné měsíční dávky (7). Biologická dostupnost u facilitovaného SCIG (93%) je vyšší než při podání konvenčního 20% SCIG podávání (65–69% dle druhu preparátu) a blíží se IVIG aplikaci. Při přechodu z IVIG na SCIG aplikaci při zachování aplikované dávky imunoglobulinu může dojít až k 17% nárůstu sérové koncentrace IgG (8). Při porovnávání počtu infekcí za rok byl medián počtu infekcí bez nutnosti hospitalizace 6 vs. 4 pro IVIG vs. SCIG ($p < 0,001$). Byla očekávaně vyšší incidence systémových nežádoucích účinků ve skupině IVIG ($p = 0,002$) a naopak ve skupině SCIG se častěji jednalo reakce lokální (35,9% vs. 5,9%) ($p = 0,012$). Ale hladiny polyklonálních IgG nebyly signifikantně rozdílné u IVIG vs. SCIG ($p = 0,413$) (9).

Ukončení léčby

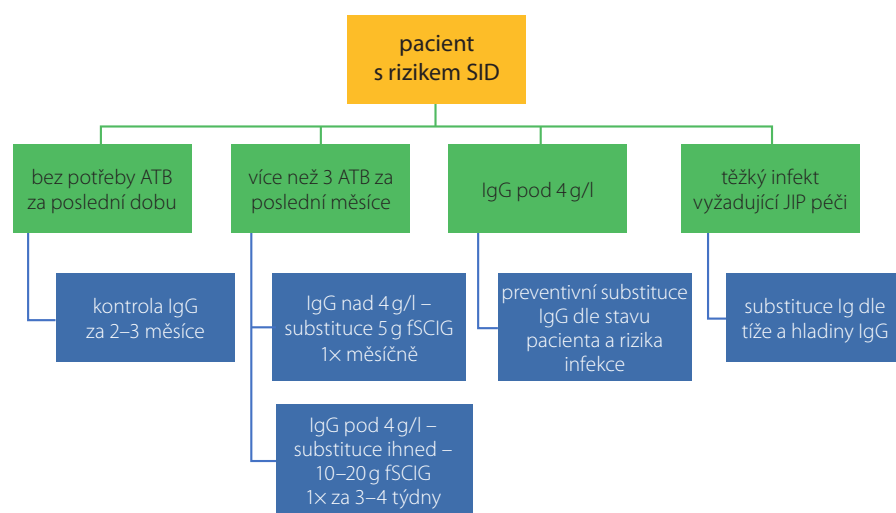
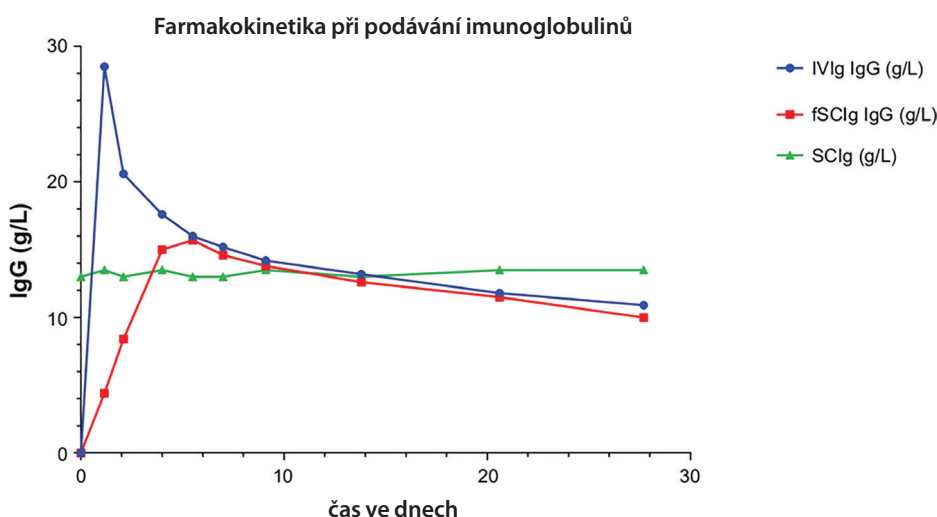
Dosud nebyla vydána jasná doporučení k ukončení substituční léčby imunoglobulinu, z praxe se však léčba nejčastěji ukončuje po 1 roce léčby, eventuálně po půl roce plné léčby s dobrým efektem zahájíme postupné snižování dávek, popř. ukončíme substituce půl roku po posledním infektu. Dále léčbu ukončujeme v případě normalizace hladin polyklonálního IgG nebo při nepřítomnosti infekcí.

Kazuistika

V 1/2006 tehdy 59letý pacient při preventivní prohlídce zjištěna náhodně gamapatie

Graf 1. Možnosti podání imunoglobulinů. Zdroj: autor

IVIG	- i.v. podání - Aplikace 1x za 4 týdny (cca 3–6 hodin) - doporučená premedikace
SCIG 20%	- Aplikace 1x týdně - Aplikace běžnou aplikací, cca 40–45 minut - bez premedikace
facilitovaný SCIG	- Větší objem, před Ig se podává hyaluronidáza (celkové podání cca 60 minut) - Aplikace 1x za 3–4 týdny - Nutná spec. pumpa - bez premedikace

Graf 2. Schéma indikace podání imunoglobulinů. Zdroj: autor**Obr. 4.** Farmakokinetika při podávání imunoglobulinů. Zdroj: Jolles S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. Immunotargets Ther. 2013 Sep 18;2:125-33. doi: 10.2147/ITT.S31136. PMID: 27471693; PMCID: PMC49

IgM kappa. Laboratorně celkově 9,8 g/l paraproteinu. Pacient bez jiných klinických nálezů. Uzavřeno jako benigní gamapatie nejasného významu (MGUS) IgM kappa. Sledován 12,5 roku bez progresu. Až v 8/2018 byl patrný velmi rychlý nárůst paraproteinu na 39,6 g/l, došlo také k anemizaci na 90 g/l Hb a klinicky

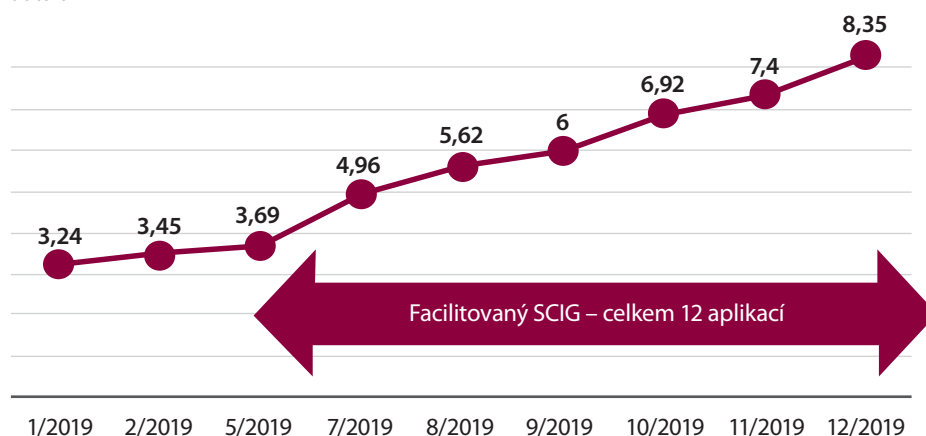
se začaly projevovat známky hyperviskozity (nejvíce epistaxe). Z komorbidit byla patrná kardiální dysfunkce při preexistující ischemické chorobě srdeční (ICHS), funkce levé komory (EF) 30%. Jinak pacient v dobré biologické kondici. Pro symptomatologii nově vzniklého morbus Waldenström byla zahájena

v 9/2021 indukční léčba R-CD ve složení rituxumab 375 mg/m² 1× za 4 týdny, cyklofosfamid 750 mg/m² 1× za 14 dnů, dexamethazon 40 mg 1× týdně. Celkem podáno 5 cyklů a bylo dosaženo parciální remise nemoci – pokles paraproteinu o 60 %, normalizace krevního obrazu a od 2. cyklu již bez známek hyperviskozity. Léčba byla ukončena v 2/2019. První infekční komplikací byla infekce horních cest dýchacích (HCD) s nutností ATB léčby v 1/2019. Brzy po ukončení této ATB léčby bohužel prodělal pacient oboustrannou pneumonii s nutností hospitalizace a podávání ATB i.v. Etiologicky zjištěn *Streptococcus pneumoniae*. ATB léčba sice efektivní, ale po necelých 2 měsících po ukončení však další recidiva pneumonie. Tentokrát se obešla bez hospitalizace. Etiologicky bez zastiženého agens a bohužel nasazenou ATB léčbu bylo nutné změnit v průběhu léčby pro neefektivitu. Za 5 měsíců pacient tak užíval celkem 4× ATB léčbu. Již v pre-treatment období byla patrná imunoparéza polyklonálních IgG 4,97 g/l. Největší pokles IgG byl v době ukončování kombinované léčby (B cell ablativní terapie + cyklofosfamid) – 3,24 g/l a v právě v této době se objevily opakované výše uvedené infekty. Od 5/2019 jsme zahájili substituční léčbu facilitovaným SCIG zpočátku po 3 týdnech a později ve 4týdenních intervalech v dávce 0,1 g/kg. Celkem podáno 12 aplikací za 8 měsíců bez komplikací a bez úpravy dávkování a v této době se pak už neobjevila žádná zásadní infekční komplikace ani nebyl pacient hospitalizován ani neužíval žádná ATB. Základní onemocnění bylo po celou dobu v parciální remisi a po substituci Ig došlo k úplné normalizaci polyklonálních Ig (IgG nad 6,5 g/l od 9/2021) (Graf 3).

Diskuze

Význam substituční terapie dokládají četné studie. Francouzská prospektivní studie zahrnující 21 center zkoumala soubor pacientů s MM, CLL a lymfomy. Byli porovnáváni hematologičtí pacienti před zahájením substituční léčby a během prvního roku podávání imunoglobulinů. Při podávání imunoglobulinů u těchto nemocných došlo ke statisticky významnému poklesu počtu infekcí vyžadujících antibiotickou terapii (incidence 2,06 vs. 1,28/rok, $p < 0,001$) či léčbu infekce s nutností hospitalizace (incidence

Graf 3. Hodnoty polyklonálních IgG před a během substituce Ig, hodnoty jsou v g/l. Zdroj: vlastní data autora



0,45 vs. 0,27/rok, $p = 0,04$). Dále došlo k poklesu počtu podávaných intravenózních antibiotik a počtu infekcí hodnocených dle WHO jako grade 3 a 4 (incidence 0,58 vs. 0,31/rok, $p = 0,09$) (10). Další studie porovnávala riziko infekcí u pacientů s CLL a MM ve dvou skupinách, a sice se substitucí Ig a bez ní. U pacientů se substituční terapií se riziko těžkých infekcí a celkově infekcí snížilo téměř o polovinu (88 vs. 45 infekcí, HR 0,49 (0,39–0,61) $p < 0,001$) (11, 12, 13) a stejné výsledky byly i obecně u respiračních infekcí. V subanalýze u pacientů s MM byly taktéž porovnány skupiny nemocných se substitucí imunoglobulinů a bez ní. Pacienti se substituční terapií byli významně méně dní hospitalizováni (121 vs. 8 dnů/rok, $p < 0,001$), méně dní pod antibiotickou terapií (217 vs. 28 dnů/rok, $p < 0,001$), a méně trpěli respiračními infekcemi (10 vs. 2, resp. infekty, $p < 0,001$) (14). Při substituci Ig u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně sice nedochází ke zlepšení celkového přežívání, ale dochází k poklesu CMV nemoci až o 50 % (HR 0,48 CI 0,28–0,97, $p = 0,04$) a také až o 20 % klesá výskyt GvHD (HR 0,78 CI 0,65–0,94, $p = 0,01$) (15).

Závěr

Hematoonkologie za poslední dekádu zaznamenala významný pokrok v léčebných možnostech, což sice vede ke zlepšení přežití pacientů, ale zároveň dochází v průběhu času ke zvýšení počtu prevalence hematologických onemocnění a současně ke kumulaci počtu léčených pacientů. S tím bohužel souvisí nárůst komplikací spojených s léčbou, z nichž sekundární imunodeficeience (SID) patří mezi nejčastější a nejzávažnější komplikaci,

která je často podceňována a přehlížena. SID totiž výrazně zvyšuje riziko infekčních komplikací, které mohou mít pro pacienty i fatální následky. Včasná a správně indikovaná substituční terapie imunoglobuliny je proto klíčovým opatřením, které může snížit jak morbiditu, tak mortalitu u těchto pacientů. V kontextu moderní léčby, jako je např. CAR T terapie, je důležité zdůraznit, že narušení imunitních procesů může přetrvávat i několik měsíců po léčbě. Během této doby je klíčové monitorovat hladiny IgG (zhruba 1× za 1–3 měsíce) a v případě potřeby včas zahájit substituční terapii. Efektivní management SID zahrnuje:

- 1) pravidelné sledování hladin IgG minimálně 1× za 3 měsíce,
- 2) časně zahájení substituční terapie dle klinického stavu či typu terapie,
- 3) u rizikových pacientů nebo rizikového typu terapie (CAR T, bispecifické protilátky) možné i preventivní podání imunoglobulinů.

Tímto postupem se minimalizuje riziko závažných infekčních komplikací a riziko úmrtí na infekční komplikaci. Je také důležité zohlednit snížení spotřeby antibiotik, které přispívá k redukci počtu rezistentních bakterií a zároveň pokles nutnosti hospitalizací, což má významný ekonomický přínos. Vše toto dohromady výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů. Možnost subkutánního podání imunoglobulinů (SCIG) nabízí výhodu stabilnějších sérových koncentrací a minimální incidence systémových nežádoucích účinků ve srovnání s intravenózním podáním (IVIG), což z něj činí preferovanou volbu pro dlouhodobou, plně ambulantní a potencionálně i domácí terapii.

LITERATURA

1. Národní hematooonkologický program České republiky. Praha: ČLS JEP; 2021.
2. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33:240-249.
3. Lysak D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. *Onkologie*. 2015;9(1):13-18.
4. Ying W, Chunrui L, Jieyun X, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021;5(23):5290-5299. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004603>.
5. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554446/>.
6. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:520.
7. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 2011;139(2):133-141.
8. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol*. 2011;141(1):90-102.
9. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, et al. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):595-602. doi: 10.1586/1744666X.2016.1155452. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26902306.
10. Benbrahim O, Viallard JF, Choquet S, et al. The use of octagam and gammanorm in immunodeficiency associated with hematological malignancies: a prospective study from 21 French hematology departments. *Hematology*. 2019;24(1):173-182.
11. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50:764-772.
12. Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam®: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoevidem. Drug Safe*. 2007;16:1038-1047.
13. Ueda M, Berger M, Gale RP, et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Reviews*. 2018;32:106-115.
14. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol*. 2018;191:110-115. doi: 10.1016/j.clim.2017.11.014. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29191714.
15. Ahn H, Tay J, Shea B, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2018;58:2437-2452.