

Kdy a jak léčit sekundární imunodeficiencie v hematologii

When and how to treat secondary immunodeficiencies in hematology

MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D.

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

SOUHRN

Sekundární imunodeficiencie je během života získaná porucha imunitních procesů. V hematologii vidáme sekundární imunodeficienci nejčastěji u pacientů s mnohočetným myelomem, u akutních leukemií, u chronické lymfatické leukemie a také samozřejmě u lymfomů. Sekundární imunodeficiencie vzniká jak vlivem základního onemocnění, tak vlivem podávané léčby. Dominantním typem léčby způsobující sekundární imunodeficienci je především B buněčná ablativní terapie. Klinický obraz sekundární imunodeficiencie zahrnuje zvýšenou frekvenci infekcí, vznik neobvyklých komplikací u běžných infekcí a výskyt infekcí způsobených oportunními patogeny. Substituce imunoglobulinů snižuje jak morbiditu, tak mortalitu.

Klíčová slova: sekundární imunodeficiencie, B buněčná ablativní terapie, SCIG, IVIG, mnohočetný myelom, chronická lymfatická leukemie

Jungová A. Kdy a jak léčit sekundární imunodeficiencie v hematologii. Farmakoter Revue 2022;7(3):301–306.

SUMMARY

Secondary immunodeficiency is immune failure acquired during life. In hematology is secondary immunodeficiency observed in patients with multiple myeloma, acute leukemia, chronic lymphatic leukemia and of course lymphomas. Secondary immunodeficiency arises due to both the underlying disease and the treatment being given. The most common type of secondary immunodeficiency causing treatment is primarily B-cell ablative therapy. Clinically the secondary immunodeficiency includes an increased frequency of infections generally, the development of unusual complications in common infections and the occurrence of infections caused by opportunistic pathogens. Immunoglobulin substitution reduces both morbidity and mortality.

Key words: secondary immunodeficiency, B cell ablative therapy, SCIG, IVIG, multiple myeloma, chronic lymphatic leukemia

Jungova A. When and how to treat secondary immunodeficiencies in hematology. Farmakoter Revue 2022;7(3):301–306.

ÚVOD

Sekundární imunodeficiencie je získaná porucha imunity na podkladě jiné příčiny než vrozené. Nejčastěji se projevuje jako porucha humorální složky imunity,

tedy produkce imunoglobulinů a cytokinů. Kromě onkologických onemocnění vzniká také u jiných chronických onemocnění (jaterní onemocnění, diabetes mellitus, autoimunitní onemocnění),

dále u nutričních poruch (malabsorpce, malnutrice), u nefrotického syndromu a také po splenektomii.

Sekundární imunodeficiencie má více variant. Můžeme je dělit podle porušené

složky imunitního systému na protilátkové, buněčné, kombinované, fagocytární nebo komplementové, ale úplně nejčastěji jsou porušeny humorální i buněčné složky imunitního systému současně.

HEMATOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Až 80 % pacientů s chronickou lymfatickou leukémií v nedávné době trpělo opakovanými infekty a u více než 50 % z nich závažná infekce byla dokonce příčinou úmrtí. V dnešní době došlo k mírnému zlepšení v důsledku změny léčby chronické lymfatické leukémie, ale i tak je nejčastějším důvodem imunodeficitu. Obecně leukemické nádorové buňky nahrazují normální zdravé B lymfocyty a interagují místo nich s plazmocyty kostní dřeně, a tím pádem se vytváří snížené množství zdravých imunoglobulinů. Současně dochází k deficitu a poruše T lymfocytů i složek komplementové kaskády.¹ Imunodeficienci navíc dále prohlubuje podání lymfodepleční léčby (fludarabin) či imunoterapie (rituximab), která je standardem v primoterapii. Při léčbě rituximabem musíme současně myslet na další rizikové faktory vzniku sekundární imunodeficiency, mezi něž lze zahrnout nízké koncentrace imunoglobulinů (IgG) (< 4 g/l) již před zahájením léčby,² užívání mykofenolát mofetilu a purinových analogů, vyšší počet cyklů

léčby rituximabem, předchozí podávání faktoru stimulující granulocytární kolonie (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), vyšší věk, chronickou plicní nemoc či revmatoidní artritidu.

U 40–80 % pacientů s mnohočetným myelomem je patrná hypogamaglobulinemie IgG již v předléčebném období, riziko infekce je u nich pak až sedmkrát vyšší než u běžné populace³ a mnohem častěji trpí pneumokokovými infekty. Patofyziologickým podkladem vzniku sekundární imunodeficiency u mnohočetného myelomu je imunoparéza, tedy útlak zdravých, polyklonálních imunoglobulinů patologickým monoklonálním imunoglobulinem secernovaným buňkami mnohočetného myelomu. Také zde dochází k dysfunkci Th lymfocytů a k supresi normálních zdravých B lymfocytů a prekurzorů plazmocyty patologickým klonem, v důsledku čehož se zvyšuje katabolismus IgG, tedy i sekrece cytokinů, např. transformujícího růstového faktoru (transforming growth factor β , TGF- β) nádorovými buňkami.

B BUNĚČNÁ ABLATIVNÍ TERAPIE

Jelikož jsou B lymfocyty jak zásadním pilířem imunitních procesů, tak původními patogenetickými buňkami hematologických chorob (schéma 1), právě ony jsou nejčastějším cílem biologické terapie

(schéma 2). Kvůli poškození vývojové kaskády B lymfocytů v jakékoli části vývoje dochází většinou k poškození schopnosti tvorby protilátek na konci této kaskády. Rituximab a jemu podobné léky (tab. 1) navázáním na povrch B lymfocytu (znak CD20) zahajuje řadu imunitních reakcí, jejichž konečným výsledkem je lýza buňky. Známe jsou tři základní mechanismy účinků:

- ▶ cytotoxická reakce vyvolaná aktivací komplementu,
- ▶ aktivace na protilátce dependentních cytotoxických buněk (aktivace receptoru Fc na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk), kdy dochází k protilátkami zprostředkované buněčné cytotoxicitě,
- ▶ přímá vazba rituximabu na antigen CD20, který kontroluje vápníkový kanál v průběhu buněčného cyklu, vyvolává apoptózu, blokuje vazbu ligandů na receptor, a nakonec vede ke smrti B lymfocytů.

SEKUNDÁRNÍ IMUNODEFICIENCE PO SPLENEKTOMII

Slezina představuje důležitý imunoaktivní orgán, který se podílí pomocí sleziných makrofágů na odstraňování bakteriálních nebo parazitárních antigenů nacházejících se přímo v krevním řečišti. Slezina má za úkol vychytávat

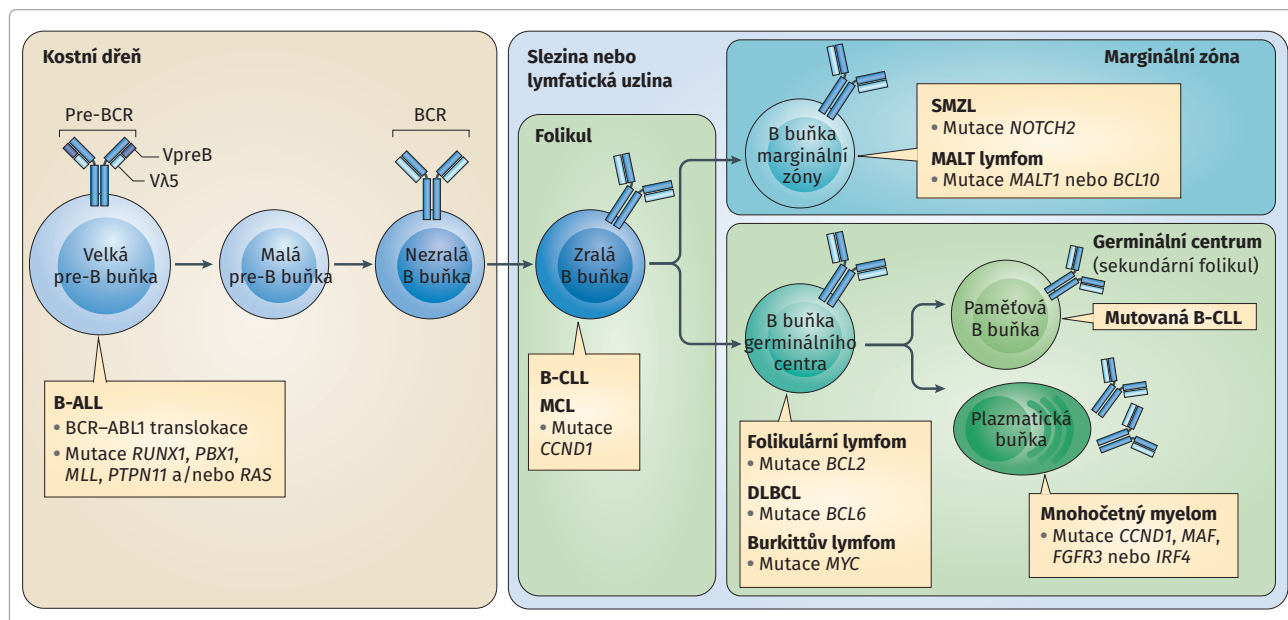


Schéma 1 Hematologické choroby podle vývoje B lymfocytu. Novotvary B buněk vznikají v různých stádiích diferenciaci B buněk.

B-ALL – B buněčná akutní lymfatická leukémie, B-cell acute lymphocytic leukaemia; BCL – B buněčný lymfom, B cell lymphoma; B-CLL – B buněčná chronická lymfocytární leukémie, B-cell chronic lymphocytic leukaemia; BCR – oblast bodů zlomu, breakpoint cluster region; CCND1 – cyclin D1; FGFR3 – receptor fibroblastového růstového faktoru 3, fibroblast growth factor receptor 3; IRF4 – interferon-regulatory factor 4; MALT lymfom – lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; MALT1 – translokační gen lymfomu MALT 1, lymphoma translocation gene 1; MCL – lymfom z plášťových buněk, mantle cell lymphoma; MLL – mixed-lineage leukaemia; PBX1 – pre-B cell leukaemia homeobox 1; PTPN11 – protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11; RAS – protoonkogen, rat sarcoma viral oncogene; RUNX1 – runt-related transcription factor 1; SMZL – splenický lymfom z marginální zóny, splenic marginal zone lymphoma

Zdroj: upraveno podle citace 16

méně opsonizované bakterie, mezi které patří zejména *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu b, meningokok, salmonela nebo také virus chřipky. Infekce těmito patogeny pak mohou kvůli poruše imunitních funkcí u těchto pacientů vést k těžké sepsi s mortalitou, která se pohybuje mezi 50–70 %.⁴ Slezina je také hlavním místem tvorby imunoglobulinů ve třídě IgM a koncentrace IgM imunoglobulinů se právě po splenektomii snižuje.⁵

SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Substituční léčba – tedy podávání lidského IgG – je možná buď intravenózně (intravenous immunoglobulin, IVIG), či subkutánně (subcutaneous immunoglobulin, SCIG).

Indikace podávání:

- ▶ pacientům s opakovanými infekty ve smyslu více než tři infekty vyžadující antimikrobiální terapii za méně než 12 měsíců;
- ▶ pacientům s těžkým infektem vyžadujícím péči na jednotce intenzivní péče;

- ▶ pacientům s neúčinnou antibiotickou léčbou;
- ▶ pacientům s koncentrací IgG < 4 g/l.¹⁹

Studie

Význam substituční terapie dokládají četné studie. Francouzská prospektivní studie zahrnující 21 center zkoumala soubor pacientů s mnohočetným myelomem, chronickou lymfatickou leukémií a lymfomy. Po podávání imunoglobulinů u nemocných došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu počtu infekcí vyžadujících antibiotickou terapii či léčbu za hospitalizace, dále došlo k poklesu počtu podávaných intravenózních antibiotik a počtu infekcí hodnocených podle WHO jako grade 3 a 4 ($p < 0,001$).⁶ Další studie porovnávala riziko infekcí u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií a mnohočetným myelomem ve dvou skupinách, a sice se substituční imunoglobulinem a bez ní. U pacientů se substituční terapií se riziko těžkých infekcí a celkově infekcí snížilo téměř o polovinu ($p < 0,001$).^{7–9} Ve studii s pacienty

s mnohočetným myelomem byly taktéž zkoumány skupiny nemocných se substituční a bez ní. Pacienti se substituční terapií byli signifikantně méně dní hospitalizováni, méně dní pod antibiotickou terapií a méně trpěli respiračními infekcemi ($p < 0,001$) (graf 1).¹⁰ Při substituci imunoglobulinem u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně sice nedochází ke zlepšení celkového přežívání, ale dochází k poklesu infekce cytomegalovirem až o 50 % a také až o 20 % klesá výskyt reakce štěpu proti hostiteli.¹¹

Sledováním koncentrace imunoglobulinu v krvi nemocných bylo zjištěno, že při podávání SCIG je možno dosáhnout poměrně konstantních koncentrací imunoglobulinu, kdežto u IVIG dojde časně po podání k dosažení peaku a v čase následuje pokles až pod účinné koncentrace, tedy do pásma rizika infekce (graf 2).^{12–14} Vzhledem k vysokému riziku celkových reakcí při intravenózním podání a dlouhé době aplikace (3–6 hodin) se IVIG podávají většinou za hospitalizace jednou měsíčně. Naproti tomu SCIG aplikujeme přibližně během hodiny, proto jsou vhodné k podávání v ambulantním režimu jednou za týden až za čtyři týdny podle podávaného přípravku, dokonce je možné podávat je i doma. Celkové reakce se téměř nevyskytují, avšak vzhledem k aplikaci poměrně velkého objemu léčiva do podkoží může dojít k rozvoji lokální reakce. Tento způsob aplikace není příliš vhodný u nemocných s trombocytopenií či koagulopatiemi,¹⁵ ale podle našich zkušeností nebyly krvácivé projevy nijak velké ani u warfarinizovaných pacientů. Při podávání SCIG můžeme vybírat mezi 20% SCIG s pěti základními variantami obsahujícími množství imunoglobulinu v rozmezí 1–10 gramů, které podáváme jednou týdně pomocí pumpy či bez ní po dobu 40–60 minut²⁰, a mezi facilitovaným SCIG s taktéž pěti základními variantami obsahujícími množství imunoglobulinu v rozmezí 2,5–30 gramů, před nimiž je nutné do podkoží vpravit hyaluronidázu. Podávají se speciální pumpou jednou za tři až čtyři týdny,

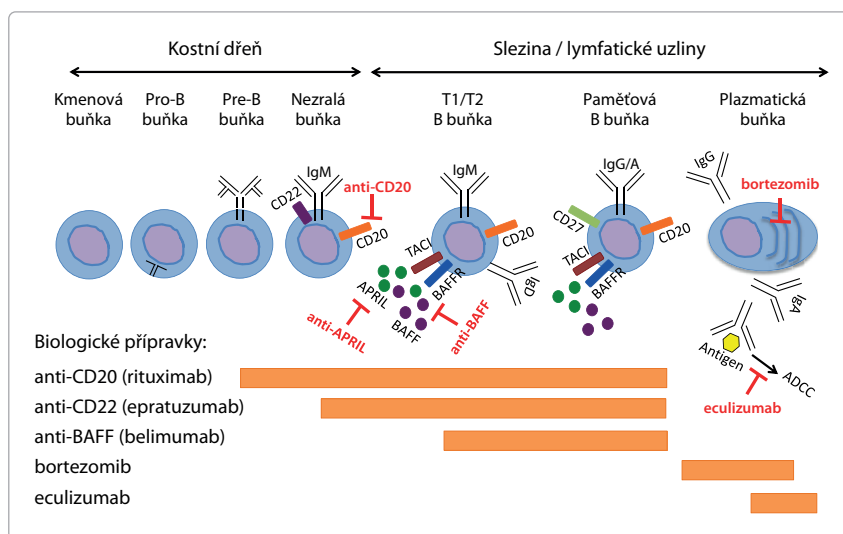


Schéma 2 Místa zásahu ve vývoji B lymfocytu podle typu cílené biologické léčby

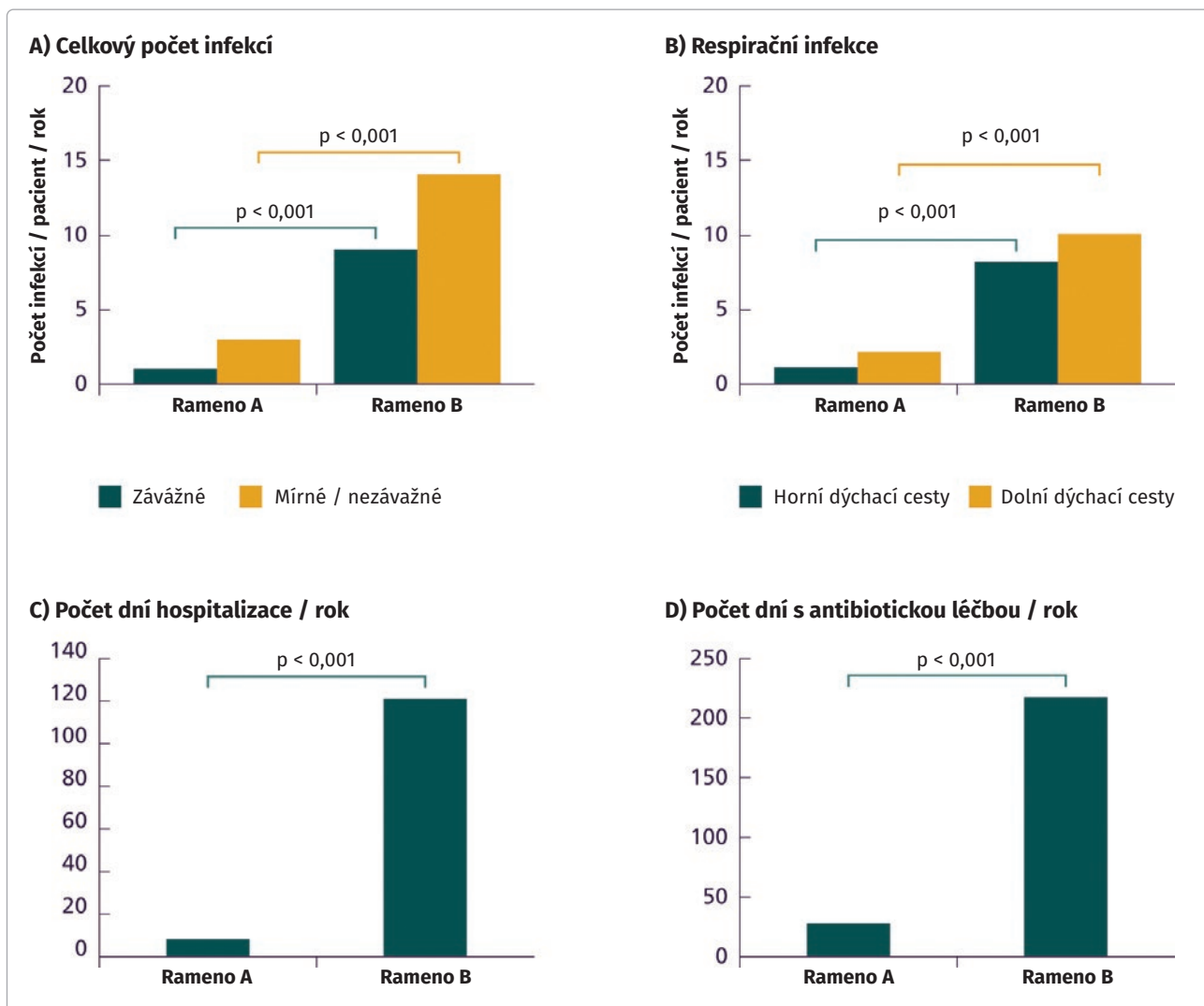
APRIL – proliferaci indukující ligand; a proliferation inducing ligand; BAFF – faktor aktivující B lymfocyty, B-cell activating factor; BAFFR – receptor faktoru aktivujícího B lymfocyty, B-cell activating factor receptor; Ig – imunoglobulin; TACI – transmembránový aktivátor s modulatorem vápníku a cyklofilin ligandem, interaktor, transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand

Zdroj: upraveno podle citace 17

Tab. 1 Typ zásahu do vývoje lymfocytů podle druhu cílené léčby

Deplece B lymfocytů	Anti-CD20	Rituximab, obinutuzumab	Chronická lymfatická leukémie, lymfomy
	Anti-CD52	Alemtuzumab	Chronická lymfatická leukémie, T lymfomy
Inhibice vývoje B lymfocytů	Inhibice proteasomu	Bortezomib, carfilzomib	Mnohočetný myelom
	Tyrosinkinázové inhibitory	Imatinib, dasatinib	Chronická myeloidní leukémie
Terapie cílená na T lymfocyty	Antithymocytární globulin	Antithymocytární globulin	Aplastická anémie, potransplantační imunosuprese

Zdroj: archiv autorů



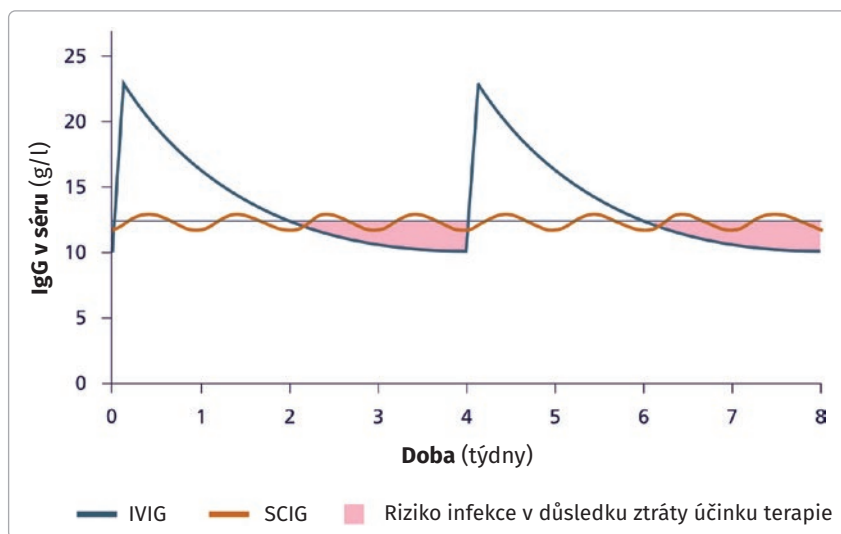
Graf 1 Rozdíl mezi hematoonkologickými pacienty podstupujícími substituční léčbu (rameno A) a bez substituční léčby (rameno B)
Zdroj: upraveno podle citace 10

celková doba podání i s aplikací hyaluronidázy je 45–60 minut.¹⁹

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

ZÁVĚR

Sekundární imunodeficit je velmi častou komplikací hematoonkologických, onkologických či jiných chronických onemocnění, a je velmi často přehlížen i podceňován. Z dosud provedených studií ale jasně vyplývá, že pravidelné kontroly koncentrace imunoglobulinů s včasným zahájením substituční terapie vedou ke snížení počtu infekčních komplikací, a tudíž i snížení spotřeby



Graf 2 Koncentrace IgG v krvi po podávání SCIG a IVIG
Zdroj: upraveno podle citací 10, 12–14, 18

antimikrobiálních léčiv a snížení mortality na infekční onemocnění. V době světové pandemie onemocnění covi-

dem-19 je také výhodou, že je možné podávání SCIG ambulantně, a především v domácích podmínkách.

LITERATURA

1. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:240–249.
2. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab. *Int Rev Immunol* 2017;36:352–359.
3. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100:107–113.
4. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S195–S203.
5. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology* 2007;12:1–13.
6. Benbrahim O, Viillard 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;24:173–182.
7. 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.
8. Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam®: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2007;16:1038–1047.
9. Ueda M, Berger M, Gale RP, et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Reviews* 2018;32:106–115.
10. 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.
11. 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.
12. Agostini C, Blau IW, Kimby E, et al. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency – an expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:921–926.
13. Kerr J, Quinti I, Eibl M, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front Immunol* 2014;5:629.
14. Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for hypogammaglobulinemia secondary to malignancy or related drug therapy. *Transfus Med Rev* 2017;31:45–50.
15. Spadaro G, Pecoraro A, De Renzo A, et al. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2016;166–167:103–104.
16. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol* 2013;13:578–591.
17. Walter J, Farmer JR, Foldvari Z, et al. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1089–1100.
18. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al. Skin necrosis following subcutaneous immunoglobulin (SCIg). *Clin Exp Immunol* 2015;179:146–160.
19. Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL). Souhrn údajů o přípravku Cuvitru, injekční roztok [online]. SÚKL, 21. 9. 2021. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0126808&tab=info>
20. Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL). Souhrn údajů o přípravku Hyqvia, infuzní roztok [online]. SÚKL, 2015. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194137&tab=info>