

A másodlagos hypogammaglobulinaemia, a fertőzések és a halálozás összefüggései és a preventív immunglobulin-pótlás szükségessége krónikus lymphoid leukaemiás betegekben

Losonczy Hajna dr. ■ Nagy Ágnes dr. ■ Kosztolányi Szabolcs dr.
Tóth Orsolya dr. ■ Csalódi Renáta dr.
Hussain Alizadeh dr. ■ Szomor Árpád dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
I. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs

Krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő 186 betegnél vizsgáltuk az immunstatust 2012. január és 2015. március között. Elemeztük az infekciók előfordulását, a mortalitást azoknál, akik nem részesültek profilaktikus immunglobulin-kezelésben. Az immunglobulin-G (IgG)-szint a betegek 62,37%-ában normális (7–17,8 g/l), 35,48%-ában csökkent volt, néhány esetben mértünk magas immunglobulinszintet (2,15%). Az előrehaladottabb betegségstádiumokban (Rai-stádium) egyre alacsonyabbak az immunglobulinszintek. Ezzel fordított arányban növekedtek a fertőzések. A hypogammaglobulinaemia jelenléte fontosabb volt a fertőzés kialakulásának szempontjából, mint a betegség progressiója. A leggyakoribb infekció a felső légúti fertőzés (33,07%) és a szepszis (18,90%) volt. A kemoterápia után két hónappal a kezdetben normális immunglobulinszint átlagosan 21%-kal csökkent, ugyanakkor emelkedett az infekciók kialakulása. A leggyakoribb halálok a szepszis volt: 30% alacsony immunglobulinszint mellett, illetve 20% normális immunglobulinszintnél. A krónikus lymphoid leukaemiás és immunhiányos betegeknél mind a morbiditás, mind a mortalitás csökkentésére az irodalom szerint indokolt a profilaktikus immunglobulin-kezelés. Az irodalmi ajánlások szerint a súlyos vagy közepesen súlyos, visszatérő bakteriális infekció esetén a hypogammaglobulinaemiát korigálni kell. Az immunglobulin-profilaxis lehet kis dózisu (10 g), fix adagú (18 g) vagy betegre szabottan nagyobb dózisu (300–400 mg/ttkg). Az intravénás kezelés 3 hetente minimum 6 hónapig ajánlott, az immunglobulinszint folyamatos ellenőrzése mellett. Az ajánlás szerint a nagyobb dózisu, 6 alkalommal 3 hetente adott profilaktikus, személyre szabott immunglobulin-infúzió effektívebb és költséghatékony. Ezzel a dózissal az ismétlődő infekcióban szenvedő betegek 50%-át fertőzésmentesen lehet tartani.

Orv Hetil. 2019; 160(38): 1487–1494.

Kulcsszavak: krónikus lymphoid leukaemia, másodlagos immundeficiencia, az immunglobulin-profilaxis hatékonysága

Correlations between secondary hypogammaglobulinaemia, infections and mortality and the need for preventive immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphoid leukaemia

Immune status was investigated in 186 patients with chronic lymphoid leukaemia between January 2012 and March 2015. Incidences of infections and mortality were analysed in patients who did not receive prophylactic immunoglobulin therapy. Immunoglobulin G (IgG) levels were normal (7–17.8 g/L) or decreased in 62.37% and 35.48% of patients, respectively. We measured high immunoglobulin levels only in a few cases (2.15%). Immunoglobulin levels became increasingly lower in more advanced disease stages (Rai stages). The number of infections was inversely proportional to that. Hypogammaglobulinaemia proved to be more important than disease progression in terms of the

development of infections. The most common infections were upper respiratory tract (33.07%) and sepsis (18.90%). Two months after chemotherapy, initially normal immunoglobulin levels decreased by an average of 21%, and at the same time the incidence of infections increased. The most common cause of death was sepsis: 30% occurred at low immunoglobulin levels, while 20% at normal immunoglobulin levels. According to literature, prophylactic immunoglobulin treatment is indicated in patients with chronic lymphoid leukaemia and immunodeficiency for decreasing both morbidity and mortality. According to recommendations in literature, replacement treatment must be administered in severe or moderately severe recurrent bacterial infections. Immunoglobulin prophylaxis may be provided as low dose (10 g), fix dose (18 g) or individually customized higher dose (300–400 mg/kg body weight) treatment. According to recommendations, higher dose immunoglobulin prophylaxis, administered every three weeks on six occasions, is more efficient when customized. With this dose, infection-free condition may be achieved in 50% of patients.

Keywords: chronic lymphoid leukaemia, secondary immune deficiency, efficacy of immunoglobulin prophylaxis

Losonczy H, Nagy Á, Kosztolányi Sz, Tóth O, Csalódi R, Hussain A, Szomor Á. [Correlations between secondary hypogammaglobulinaemia, infections and mortality and the need for preventive immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphoid leukaemia]. *Orv Hetil.* 2019; 160(38): 1487–1494.

(Beérkezett: 2018. október 24.; elfogadva: 2019. március 8.)

Rövidítések

ATM = (ataxia telangiectasia, mutated) ataxia telangiectasia, mutált; CHOP = ciklofoszfamid + adriamicin + vinkrisztin + prednizolon; CLB = klorambucil; CLL = (chronic lymphoid leukaemia) krónikus lymphoid leukaemia; CVP = ciklofoszfamid + vinkrisztin + prednizolon; Cyclo = ciklofoszfamid; F = fludarabin; FC = fludarabin + ciklofoszfamid; Ig = immunoglobulin; IgA = immunglobulin-A; IgG = immunglobulin-G; IgVH = (immunoglobulin variable region heavy chain) az immunglobulin-nehézlánc gén variábilis régiója; IVIG = (intravenous immunoglobulin) intravénás immunglobulin; MabCamp = MabCampath (alemtuzumab); NK = (natural killer cell) természetes ölósejt; R-Benda = rituximab + bendamusztin; R-CLB = rituximab + klorambucil; R-CVP = rituximab-ciklofoszfamid + vinkrisztin + prednizolon; RFC = rituximab + fludarabin + ciklofoszfamid

A CLL az indolens non-Hodgkin-lymphomák közé tartozik, az összes leukaemia 25–30%-át teszi ki a kaukázusi populációban. Az időskor betegsége, a diagnózis idején a medián életkor 67–72 év. Nagyobbrészt férfiakon alakul ki (a nemzetközi irodalom szerint a férfi/nő arány általában 2/1). Incidenciája: 3–5/100 000 lakos/év. Magyarországon kb. évi 300–500 új beteggel lehet számolni. A CLL-t jellemzi a kis, viszonylag érett B-lymphocyták proliferációja és akkumulációja a csontvelőben, a vérben, a lymphoid szervekben, a májban és más szervekben. A CLL lefolyása változatos képet mutat, a túlélés hónapoktól évtizedekig tarthat [1].

Az infekciók szerepéről a morbiditást és a mortalitást illetően már 1939-ben *Wintrobe és Hasenbush* [2] közölte, hogy a CLL-betegek 38,2%-ában fejlődött ki infekció, mely 66,7%-ban okozta a betegek halálát. A súlyos fertőzés kockázata 26%/5 év, és a halálozás 1/3-a ezzel függ össze. Az infekciók lehetnek enyhék, közepesen súlyosak és nagyon súlyosak, 50%-ban recidiválhatnak.

A betegség előrehaladtával komplex – humorális és celluláris – immundefektus alakul ki. Kóros a humorális immunválasz, melynek oka a hypogammaglobulinaemia, elsősorban az IgG-, de az IgA-szint is csökkent. A humorális immunitás zavarát okozza, hogy csökkent a normális B-sejtek száma, ezért kóros a B-sejt-funkció. Csökken a T-sejtek CD4/CD8 aránya, a T-helper-funkció, az NK-sejt és az NK-funkció is. A dendritikus sejtek elégtelen működésének következtében kóros a makrofágok antigénprezentációja, és csökken a fagocitózis is. Mindezek miatt jön létre az immunvédekezés komplex zavara. A komplementrendszer tagjait és funkcióit illetően is csökkenés alakul ki [3, 4].

A neutropenia a betegség előrehaladott stádiumában jelenik meg. A T-sejt és a B-sejt kölcsönhatása nem működik. A nem mutált IgVH-statusú betegek (50%) túlélése szignifikánsan rövidebb, mint akiknek mutált az IgVH-statusa. Nagy rizikót jelent az előrehaladott betegségstádium, a kezelések tovább fokozzák az immunsuppressziót. A nagy rizikójú citogenetikai abnormalitások, mint a del17p, a del11q és a komplex citogenetikai abnormalitások, melyek rezisztensek az alkilálószerekre, a purinanalógokra és a monoklonális anti-CD20-antitestekre, nehezítik a kezeléseket, ezért jelentősen hozzájárulnak az infekciók számának és recidívájának növekedéséhez [5, 6].

Az utóbbi 10 évben nagy előrehaladás történt a betegség kezelésében, mint például az immunkemoterápia bevezetése fitt betegek esetében. Eddig a legsikeresebbnek az RFC-terápia bizonyult. Az általános válaszarány igen magas, 95%, a komplett remisszió is magas, 44%. Az RFC standard kezelésnek számít, de alkalmazásakor számolni kell a fokozott infekcióhajlammal [3].

Az utóbbi 5 évben teljesen új utak nyíltak meg a CLL kezelésében. Ilyen a B-sejtek jelátviteli rendszerének, például a Bruton-tirozinkináz funkciójának gátlása kis

1. táblázat | A vizsgált betegek kor szerinti megoszlása

Kor (év)	Betegszám	%
<55	14	8
55–64	34	18
65–74	62	33
>75	76	41
Összesen:	186	100

2. táblázat | A Rai-stádiumok

Rai-stádium	Tünetek	Túlélés (év)
0.	Csak lymphocytaszám-növekedés van. Lymphocyta: több mint $15 \times 10^9/l$	>15
I.	Megjelennek a nyirokcsomók	9
II.	Máj- és lépmeagnagyobbodás van jelen	5
III.	Vérszegénység (Hgb<11g/l)	2
IV.	Csökkenett thrombocytaszám (< $100 \times 10^9/l$)	2

molekulákkal: ibrutinib, idelaliszib, venetoklax (mely más mechanizmussal hat, az apoptózist fokozza úgy, hogy akadályozza az apoptózist gátló Bcl-2 fehérje funkciót). Az új szerek adhatók monoterápiaként, kombináltan, vagy CD20-ellenes antitestekkel és kemoterápiával is (például bendamusztiin). Ennek ellenére a CLL még ma is gyógyíthatatlan betegségnek számít [7].

A jelen munkában felmértük CLL-betegeink immunstatusát, a másodlagos hypogammaglobulinaemia következményeit, az infekciók előfordulását, valamint ezek kimenetelét és hatását a mortalitásra.

Célkitűzés

Vizsgáltuk, hogy a különböző mértékű immunglobulin-szint-csökkenés mennyire befolyásolja a betegek morbiditását és mortalitását.

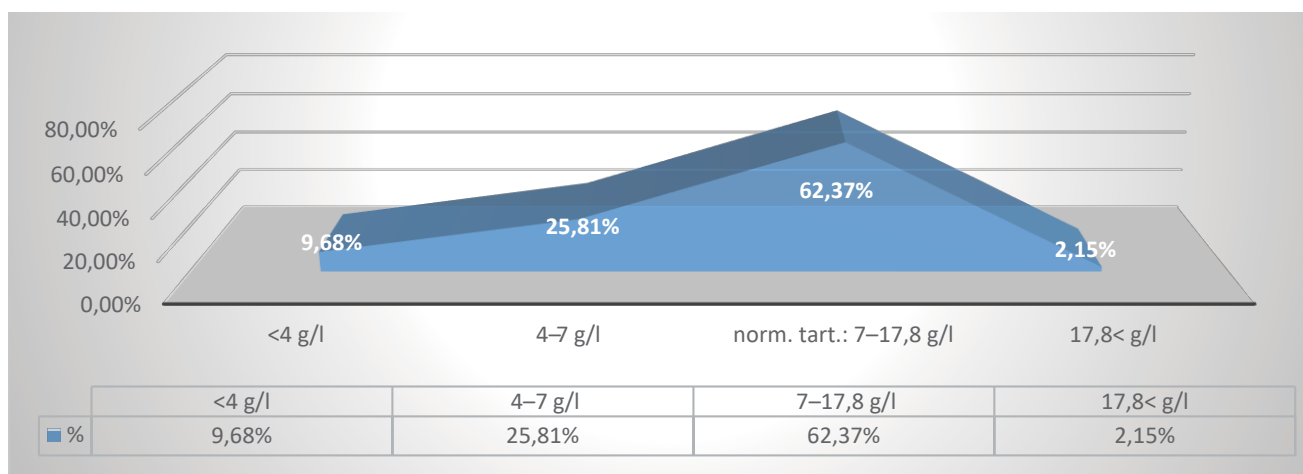
Módszer

2012. január és 2015. március között 446 alkalommal történt immunglobulin-meghatározás klinikánkon 186 betegnél. Vizsgáltuk a fertőző betegségek típusait, a kórokozókat, az alkalmazott kezeléseket és hatásait a mortalitásra.

A vizsgált betegek kor szerinti eloszlását mutatja az 1. táblázat. A legfiatalabb beteg a diagnózis idején 32 éves,

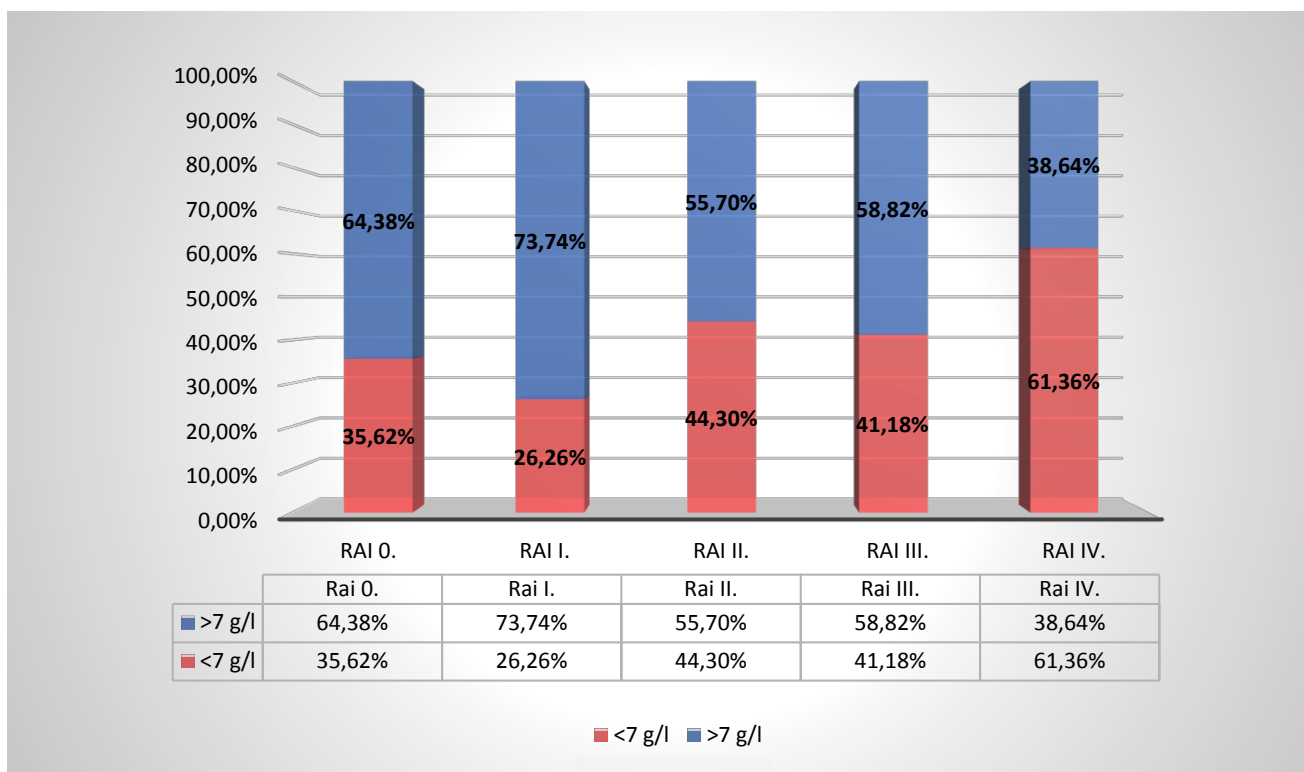
3. táblázat | A betegek medián életkora, nem szerinti megoszlása, klinikai stádiumai, rizikófaktorkok, genetikai abnormalitások

Medián életkor (év)	65 (32–92)
A nemek megoszlása (férfi/nő, %)	52/48
Rai-stádium (%)	
– 0.	32,74
– I.	22,20
– II.	17,71
– III.	7,62
– IV.	19,73
CD38 (%)	
– Negatív <30%	51,81
– Pozitív >30%	48,19
Genetikai abnormalitások (%)	
– del 11q (ATM)	63,64
– del 17p (p53)	27,28
– del 13q14	4,54
– Egyéb	4,54



1. ábra | Az IgG-értékek %-os eloszlása CLL-ben

IgG = immunglobulin-G; CLL = krónikus lymphoid leukaemia



2. ábra | Az IgG-szint százalékos eloszlása a Rai-stádiumok szerint
IgG = immunglobulin-G

a legidősebb 92 éves volt. Átlagéletkor a diagnózis idején: 65 év. A diagnózis idején a betegeknél 62,37%-ban normális volt az IgG-szint (1. ábra).

A 2. táblázat mutatja a betegség Rai-stádiumait. A 3. táblázat foglalja össze a betegek legfontosabb demográfiai adatait, kedvezőtlen rizikófaktorait, mint a lymphocyták CD38 tirozin-kináz fokozott expresszióját és a genetikai abnormalitásokat, melyek miatt a két tumorszuppresszor gén működésképtelenné válik. Az egyik a del17p (melynél TP53-mutáció vagy -deletio vagy mindkettő mutatható ki), a másik a del11q abnormalitása, mely az ATM-gén deletióját hozza létre.

A betegek 15,8%-ában TP53-mutáció fordul elő, amelynek a fele 17p-deletiót is mutat. A két forma vizsgálatakor a TP53-defektus 25,4%-ban volt kimutatható. A tanulmány azt mutatta, hogy a TP53-mutáció eredménye fontosabb, mint a deletio. Ahol TP53-mutációt analizáltak, ott addicionálisan 10% magas rizikójú beteget ismertek fel [8].

Részletesebben ábrázoljuk az IgG-szinteket Rai-stádiumok szerint (2. ábra). A normális IgG-szint (7–17,8 g/l) Rai 0. és I. stádiumban fordult elő a legtöbb esetben. A Rai II. stádiumtól a betegek IgG-szintje fokozatosan csökkent, a legalacsonyabb a Rai IV-es stádiumban volt. A betegség progressziójával csökken a normális immunglobulinszinttel rendelkező betegek aránya.

Érdekesnek tűnik, hogy a fertőzéseket az alacsony IgG-szint jobban fokozza, mint az előrehaladottabb

Rai-stádium (4. táblázat). Alacsony IgG-szintnél minden Rai-stádiumban magasabb volt az infekciók aránya.

Az is kérdés volt, hogy a citosztatikus kezelés milyen mértékben befolyásolja az immunglobulinszintet. Az első vonalban adott citosztatikus kezeléseket az 5. táblázatban ábrázoljuk.

Látható, hogy a leghatékonyabbnak tartott kezelést, az RFC-t a betegek kb. fele kapta meg. A kezeléseket után 2 hónappal határoztuk meg ismét az IgG-szinteket. Kiderült, hogy a kezelés az IgG-szintet jelentősen csökkentette, a kezelés után az átlagos immunglobulinszint 21%-kal alacsonyabb volt. Ezzel fordított arányban emelkedtek az infekciók.

4. táblázat | A fertőzések és a Rai-stádiumok összefüggése

	Alacsony IgG-szint (<7 g/l)		Normális IgG-szint (7–17,8 g/l)	
	Van fertőzés (%)	Nincs fertőzés (%)	Van fertőzés (%)	Nincs fertőzés (%)
Rai 0.	6,04	1,65	8,79	15,38
Rai I.	4,4	2,75	6,04	10,99
Rai II.	5,49	1,1	4,4	6,04
Rai III.	2,75	0,55	3,85	0,55
Rai IV.	10,44	1,1	5,49	2,2

IgG = immunglobulin-G

5. táblázat | Citosztatikus kezelések az első vonalban

Kezelések	Esetszám	%
RFC	27	44,3
FC	9	14,8
CLB	9	14,8
Cyclo	6	9,8
F	2	3,3
R-Benda	2	3,3
R-CVP	2	3,3
MabCamp	1	1,6
R-CLB	1	1,6
CVP	1	1,6
CHOP	1	1,6

CHOP = ciklofoszfamid + adriamicin + vinkrisztin + prednizolon; CLB = klorambucil; CVP = ciklofoszfamid + vinkrisztin + prednizolon; Cyclo = ciklofoszfamid; F = fludarabin; FC = fludarabin + ciklofoszfamid; MabCamp = MabCampath (alem-tuzumab); R-Benda = rituximab + bendamuszтин; R-CLB = rituximab + klorambucil; R-CVP = rituximab-ciklofoszfamid + vinkrisztin + prednizolon; RFC = rituximab + fludarabin + ciklofoszfamid

Megvizsgáltuk, hogy milyen mértékben alakultak ki fertőzések, és ez hogyan függ össze az immunglobulinszinttel (3. ábra). Látható, hogy a nagyon alacsony (<4 g/l) és az alacsony (4–7 g/l) IgG-szintek mellett nagy eséllyel kaptak a betegek (88,89 és 77,08%-ban) különböző fertőzéseket. Normális (7–17,8 g/l) IgG-szintnél 44,83%-ban alakult ki fertőzés. Az IgG-szint emelkedésével a fertőzések száma jelentősen csökken. Magas IgG-szint 15 esetben volt (486 mérésből), melyek közül 6 esetben volt fertőzés. Dominálnak a bakteriális fertőzések, 80,73%-ban, a vírusok jóval ritkábban, 13,76%-ban,

6. táblázat | A fertőzések helyei

A fertőzések helyei	%
Felső légúti fertőzés	33,07
Szeepszis	18,90
Alsó légúti fertőzés	11,02
Bőrgyógyászati fertőzések	7,09
Központi idegrendszer fertőzései	2,36
Húgyúti fertőzések	1,57
Gastrointestinalis fertőzések	0,79
Egyéb	25,20

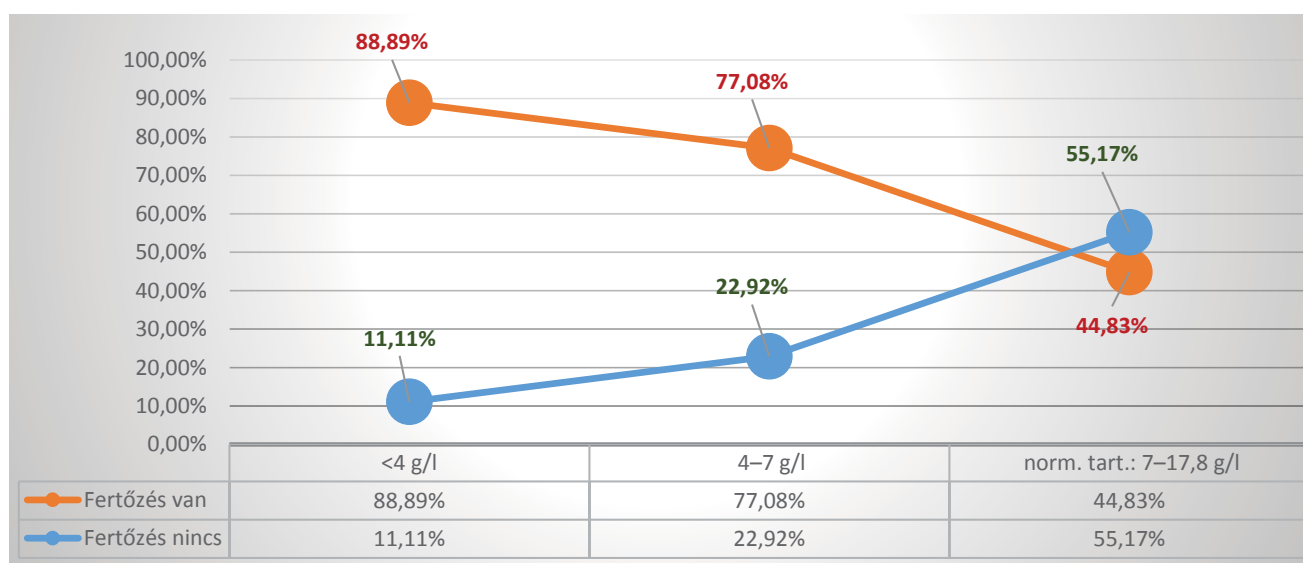
a gombás fertőzések pedig 0,9%-ban fordultak elő; 4,59%-ban a fertőzések oka ismeretlen maradt.

A fertőzések típusai a következők voltak: a legnagyobb arányban légúti fertőzések fordultak elő, felső légúti 33,07%-ban, alsó légúti fertőzések 11,02%-ban alakultak ki. Ezután sajnos a szepszis megbetegedések következtek 18,90%-ban. Az egyes szervek fertőzéseit felsorolva láthatjuk a táblázatban: a bőrgyógyászati, a központi idegrendszeri, a húgyúti és a gastrointestinalis fertőzések követik egymást (6. táblázat).

A mortalitás és az immunglobulinszintek összefüggését mutatja be a 4. ábra. A vizsgált időszakban 30 halott volt, ez a betegek 16%-a. Az IgG-szint csökkenésével a halálozási arány jelentősen megnövekszik.

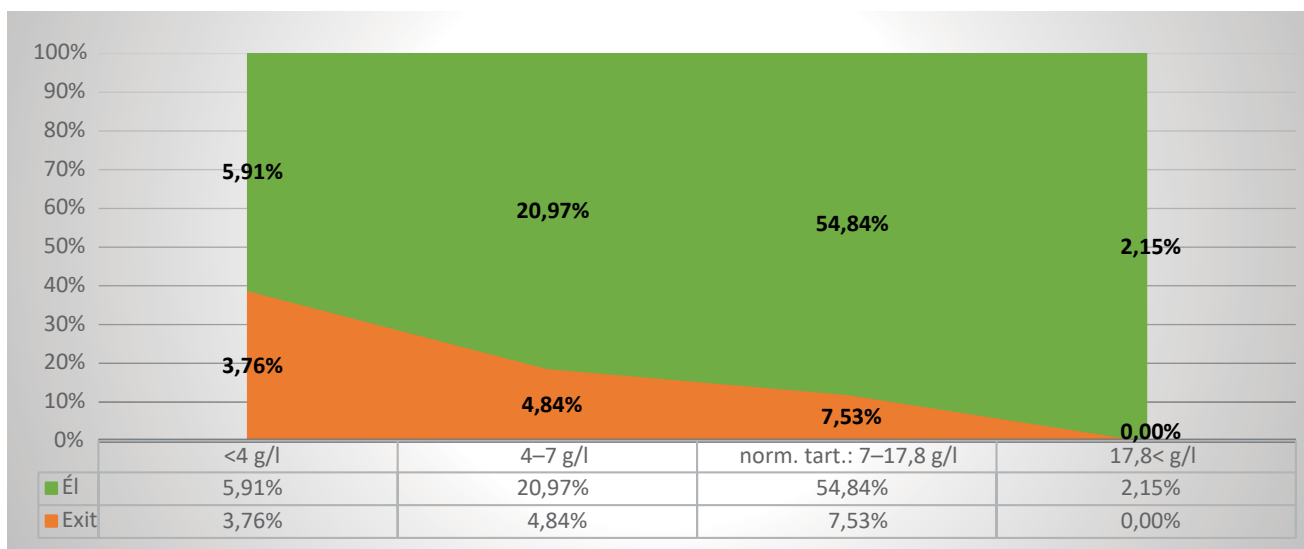
A leggyakoribb halálok a szeepszis, mely alacsony immunglobulinszintnél 30,0%, a normális immunglobulinszintnél 20,0% volt (7. táblázat).

Eredmények: A hypogammaglobulinaemia kialakulása nagyobb jelentőséggel bírt a fertőzés szempontjából, mint a betegség progressziója. Az előrehaladottabb stá-



3. ábra | A fertőzések %-os eloszlása az IgG-értékek változása szerint

IgG = immunglobulin-G



4. ábra | A halálozás eloszlása az IgG-értékek szerint (%)
IgG = immunglobulin-G

diumokban egyre alacsonyabbak az immunglobulinszintek. Az immunglobulinszint csökkenését befolyásolta a citosztatikus kezelés is. Az infekciók kialakulása gyakrabban fordult elő az immunglobulin-szérumkoncentráció csökkenésével.

Az infekciók kivédésére három vitatott módszer lehetséges:

- a) antimikrobás profilaxis,
- b) vakcináció,
- c) immunglobulin-pótlás profilaktikus céllal.

Következtetés

A közleményben bemutatott statisztikai adatok alapján egyértelműen látszik, hogy alacsony szérum-IgG-szint és társuló infekciók esetén az IVIG-pótlás indokolt, de

7. táblázat | A halál okai

A halálozás* okai	<7 g/l (alacsony IgG-szint)	>7 g/l (normál IgG-szint)
Szeepszis	30,00%	20,00%
Szív- és keringési rendszeri megbetegedések		7,50%
Anémia	5,00%	5,00%
Tüdőtumor	5,00%	2,50%
Tüdőgyulladás		5,00%
Veseelégtelenség	2,50%	
A CLL progressziója		2,50%
Egyéb	10,00%	5,00%

*A halálozás okairól csak abban az esetben tudunk, ha az esetet vizsgálták a PTE Kórbonctanon.

IgG = immunglobulin-G; PTE = Pécsi Tudományegyetem

mi a teendő a normális szérum-IgG-szint ellenére ismétlődő infekciók esetén vagy nagyon alacsony szérum-IgG-szinttel rendelkező betegnél, ha nincs infekciója? Véleményünk szerint normál IgG-szintek ellenére is lehet csökkent az immunválasz, hiszen az IgG-t termelő B-sejtek malignus megbetegedésével állunk szemben. Ilyen esetekben érdemes további immunológiai vizsgálatokat végezni, kórokozó-specifikus antitestszinteket is mérhetünk. Ez utóbbiak esetében az úgynevezett teszt-immunizáció nyújthat további segítséget. Ez azt jelenti, hogy például *Pneumococcus* elleni poliszacharid antigént tartalmazó oltóanyaggal immunizáljuk a beteget, és az oltást követő 40. napon meghatározzuk a kórokozó-specifikus IgG-szintet. Abban az esetben, ha nem kapunk megfelelő antitestválaszt, betegünk fokozottan veszélyeztetett az infekciókkal szemben, és indokolt az IVIG-pótlás. Amennyiben igen alacsony IgG-szintet mérünk, de a betegnek még nem volt infekciója, akkor ennek ellenére is indokolt az IVIG-pótlás megkezdése, mert a primer immundeficiens betegek gondozása kapcsán szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy ilyen esetekben akár az első infekció is lehet végzetes a beteg számára.

Mind a morbiditás, mind a mortalitás csökkentésére egyértelműen indokolt a profilaktikus immunglobulinkezelés [9–12]. Az irodalmi ajánlások szerint a súlyos vagy közepesen súlyos, visszatérő bakteriális infekció esetén a hypogammaglobulinaemiát normalizálni kell. Az immunglobulin-profilaxis lehet kis dóziszú, fix dóziszú vagy betegre szabottan nagyobb dóziszú intravénás kezelés 3 hetente minimum 6 hónapig, folyamatos immunglobulinszint-ellenőrzés mellett. Ezzel a dózissal az ismétlődő infekcióban szenvedő betegek 50%-át infekciómentesen lehet tartani [13].

Az ajánlásokban változó a kezelés dózisa és tartama is. Ha 10 g, 18 g vagy egyénre szabott nagyobb dóziszú

(300–400 mg/ttkg) immunglobulint adtak intravénásan, 3 hetente 6 alkalommal, amíg a beteg immunglobulinszintje nem normalizálódott, a kezelés hatásosnak és költséghatékonyak is bizonyult. A nagyobb dózisú profilaxis hatékonyabb volt [14, 15].

Az alábbiakban 3 klinikai vizsgálat eltérő eredményeit ismertetjük.

1. *Molica S, et al.* [13]. Cím magyarul: alacsony dózisú intravénás immunglobulinnal (IVIG) végzett fertőzések elleni profilaxis krónikus lymphoid leukaemiánál. Egy crossover tanulmány eredményei (8. táblázat). A betegkiválasztás feltételei a következők voltak: olyan betegek kerültek bevonásra, akiknek IgG-je kevesebb volt, mint 6 g/l, és/vagy legalább egy súlyos fertőzésen estek át a vizsgálat előtti 6 hónapban. Ezek alapján 42 beteg került véletlenszerű kiválasztásra. Két csoportra osztották a betegeket. Az egyik csoport 4 hetente 300 mg/ttkg IVIG-et kapott 6 hónapig, a másik csoport nem kapott IVIG-kezelést. 30 beteg volt, akik befejezték a 6 hónapig tartó kezelést. 6 hónap után a kezelt betegek csoportját felosztották szintén két csoportra, melyből az egyik csoport továbbra is kapta a kezelést. A 12 hónapos kezelési időszakot 17 beteg fejezte be.

Eredmények: Szignifikánsan kevesebb fertőzés volt azoknál a betegeknél, akik 6 hónapig kapták az IVIG-et, vagy megfigyelés alatt álltak. Ugyanazt alkalmazták a 17 betegnél, akik 12 hónapos megfigyelés alatt álltak, vagy IVIG-profilaxist kaptak. Érdekes módon az IgG-szint normalizálódása 25-ből 17 betegnél történt meg; ez átlagosan 41,8%, ami nem állt párhuzamban az infekciók csökkenésével. Az infekciók elleni védőhatás a kis dózisú IVIG mellett is megfigyelhető volt. Javára volt azoknak a betegeknél, akik befejezték a 12 vagy 6 hónapos IVIG-profilaxist; azonban még ez az alacsony dózisú kezelés sem költséghatékony útja az infekciók megelőzésének CLL-ben szenvedő betegeknél.

2. *Griffiths H, et al.* [14]. Cím magyarul: Alacsony fokozatú, B-sejtes tumorban szenvedő betegeknél végzett immunglobulin-pótló terápiával végrehajtott crossover tanulmány (9. táblázat). A betegeket a következő feltételekkel választották ki: akinél kevesebb volt az IgG-szint, mint 3,5 g/l, és/vagy legalább egy súlyos fertőzésen esett át (összesen 12 beteget vontak be a tanulmányba). A betegek vagy 0,2–0,6 g/ttkg IVIG-et vagy placebo-t kaptak, 3 hetenként 12 hónapig. Ezután áttértek az alternatív készítményre (a placebo) egy újabb évre. Azoknál a betegeknél fordult elő súlyos bakteriális fertőzés, akiknek az IgG-szintje 6,4 g/l-nél kevesebb volt. Összefoglalva: A súlyos bakteriális fertőzések száma jelentősen kisebb volt ($p = 0,001$; Mainland crossoveres módszer) azokban a hónapokban, amelyekben a betegek IgG-t kaptak. A súlyos bakteriális fertőzések olyan trendet mutattak, mely a <6,4 g/l IgG-szinttel társítható ($p = 0,46$; Fisher-féle egzakt teszt). Arra a következtetésre jutottak, hogy bármilyen korú betegeknél, akiknek állandó a betegségük, valamint visszatérő bakteriális fertőzéstörténetük és hypogammaglobulinaemiájuk van, valószínűsíthetően előnyük származik a hosszú távú intravénás IgG-profilaxisból. A stabil betegséggel rendelkező betegeknél a visszatérő bakteriális fertőzések számának és a hypogammaglobulinaemia csökkenésének jól tesz a tartósan alkalmazott IVIG-profilaxis.

8. táblázat | A fertőzések megelőzése etiológiai és súlyossági szempontból azoknál a betegeknél, akik 6 és akik 12 hónapos IVIG-kezelést kaptak, vagy tapasztalati terápiában részesültek

	6 hónapos időszak (n = 30)		12 hónapos időszak (n = 17)	
	Tapasztalati	IVIG	Tapasztalati	IVIG
Bakteriális fertőzés				
– Súlyos	4	2	2	1
– Enyhe	18	8	16	7
Gombás fertőzés				
– Súlyos	1	0	0	0
Vírusfertőzés				
– Enyhe	2	1	4	1
Jelentéktelen	12	4	6	1
Betegek fertőzés nélkül	9	20*	6	13**
Az összes hónap száma	321	292	206	215

Molica S, et al. [13]
IVIG = intravénás immunglobulin
* $p < 0,01$
** $p < 0,02$

9. táblázat | A fertőzés típusa és súlyossága összehasonlítva az IVIG-kezelést kapott és nem kapott betegeknél

	IVIG	Fiziológias sóoldat
Nem volt fertőzés	6	1
Súlyos		
– Bakteriális fertőzés	0	9
– Vírusfertőzés	1	1
– Gombás fertőzés	1	0
– Összesen	2	10
Mérsékelt		
– Bakteriális fertőzés	3	11
– Vírusfertőzés	3	0
– Gombás fertőzés	0	1
– Ismeretlen	1	1
– Összesen	7	13
Jelentéktelen	23	22
Teljes terápiás ciklus (3 hetente)	191	162

Griffiths H, et al. [14]
IVIG = intravénás immunglobulin

3. *Gamm H, et al.* [15]. Cím magyarul: Intravénás immunglobulin krónikus lymphocytás leukaemiában (10. táblázat). Randomizált kettős vaktanulmány, me-

10. táblázat | Fertőzések előfordulása 36 betegen; a nagy és kis dózisu IVIG-gel végzett kettős vak-profilaxistanulmány eredményei

	Nagy dózis (500 mg/ttkg)	Kis dózis (250 mg/ttkg)
Bakteriális fertőzés	7	9
– Enyhe	2	2
– Súlyos	5	7
Vírusfertőzés	5	9
– Enyhe	4	7
– Súlyos	0	2
Gombás fertőzés – enyhe	1	1
Ismeretlen	10	3
– Enyhe	9	1
– Súlyos	1	2
Összesen	23	22
Súlyos fertőzés betegenként – évente	0–33	0–38

Gamm H, et al. [15]

CLL = krónikus lymphoid leukaemia; IVIG = intravénás immunglobulin

lyet 36 betegen végeztek el, akik vagy 500 mg/kg, vagy 250 mg/kg IVIG-kezelésben 4 hetente részesültek, hogy megállapítsák a szükséges dózismennyiséget. Nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között, és azt találták, hogy a CLL-betegek azonos mértékben voltak védettek az alacsony vagy a magas szintű IVIG-kezeléssel elért protektív hatás között [16].

Végül számunkra a legfontosabb tanulság az, hogy megfelelő indikáció esetén (alacsony IgG-szint és/vagy visszatérő infekciók) feltétlenül szükséges az immunglobulin pótlása, mely kivédi a CLL-betegek morbiditását és ennek szövődeményeként, mortalitását. Nagy hiba és szégyen, hogy erre vonatkozóan még mindig nincs egyértelműen elfogadott – sem magyar, sem nemzetközi – irányelv.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden társszerző jelentősen hozzájárult a kézirat szerkezetének felépítéséhez, az irodalmi adatok kritikus értelmezéséhez, ezek alapján egyetemesen tettük meg ajánlásainkat a csökkent immunglobulinszint korrekciójára és ezzel a fokozott morbiditás és mortalitás kivédésére. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta, javította és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik a kézirat megírásával kapcsolatban, sem személyes, sem pénzügyi, sem egyéb vonatkozásban.

Irodalom

- [1] Riches JC, Gribben JG. Understanding the immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia: potential clinical implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27: 207–235.
- [2] Wintrobe MM, Hasenbush LL. Chronic leukemia: the early phase of chronic leukemia, the results of treatment and the effects of complicating infections; a study of eighty-six adults. *Arch Intern Med (Chic).* 1939; 64: 701–718.
- [3] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
- [4] Andersen MA, Vojdeman FJ, Andersen MK, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 1592–1599.
- [5] Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* 2015; 126: 573–581.
- [6] Stelmach P, Robak T. Pathogenesis, prophylaxis and treatment of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013; 67: 560–568. [Article in Polish]
- [7] Gurbity Pálfi T, Fésüs V, Bödör Cs, et al. State of the art molecular diagnostics and therapy of chronic lymphocytic leukaemia in the era of new targeted therapies. [A krónikus lymphocytás leukaemia korszerű molekuláris diagnosztikája és kezelése az új célzott terápiák korszakában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1620–1629. [Hungarian]
- [8] Fésüs V, Marosvári D, Kajtár B, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukaemia. [A TP53-mutáció-analízis jelentősége krónikus lymphocytás leukaemiában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 220–228. [Hungarian]
- [9] Boughton BJ, Jackson N, Lim S, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Lab Haematol.* 1995; 17: 75–80.
- [10] Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol.* 1994; 53: 114–118.
- [11] Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014; 34: 277–282.
- [12] Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, et al. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol.* 2014; 5: 626.
- [13] 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.
- [14] Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989; 73: 366–368.
- [15] Gamm H, Huber C, Chapel H, et al. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol.* 1994; 97(Suppl 1): 17–20.
- [16] Petrányi Gy, Padányi Á, Kotlán B, et al. Immunomodulation effect of the intravenous immunoglobulin (IVIG) blood product. [Az intravénás immunglobulin (IVIG) vérkészítmény immunmodulációs hatása.] *Focus Med.* 2006; 8: 8–12. [Hungarian]

(Losonczy Hajna dr.,
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624
e-mail: hajna.losonczy@hotmail.com)