

# Immuunglobulinesuppletie bij secundaire hypogammaglobulinemie ten gevolge van chronische lymfatische leukemie: aanwijzingen voor de praktijk

Immunoglobulin suppletion in secondary hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: key messages

dr. S. Kersting<sup>1</sup>, drs. P. Ypma<sup>1</sup>, dr. E.F.M. Posthuma<sup>2</sup> en dr. L.J. Ellerbroek<sup>3</sup>

## Samenvatting

Secundaire hypogammaglobulinemie komt vaak voor bij patiënten met chronische lymfatische leukemie en is een belangrijke oorzaak voor recidiverende infecties. Uit meerdere onderzoeken blijkt dat toediening van immuunglobulinen leidt tot afname van ernstige luchtweginfecties, echter zonder invloed op overleving. Gezien de mogelijke bijwerkingen van immuunglobuline, de kosten en het ontbreken van effecten op overleving is het wenselijk een selectie te maken van de patiënten die vooral gebaat zullen zijn bij deze behandeling. Op basis van onderzoek zullen patiënten met recidiverende ernstige luchtweginfecties én immuunglobuline-G <3 g/l het meest gebaat zijn bij immuunglobulinesuppletie. Profylactisch antibiotica kunnen als alternatief voor immuunglobulinesuppletie worden overwogen, maar hier zijn helaas geen vergelijkende onderzoeken naar verricht. (*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:186-9)

## Summary

Secondary hypogammaglobulinemia is common in patients with chronic lymphocytic leukemia. It is the main cause of recurrent infections. It has been shown in several studies that immunoglobulin treatment leads to decrease of severe respiratory infections. However, there is no influence on survival. Because of the possible side effects of immunoglobulin, the costs and the lack of effect on survival, it is desirable to administer immunoglobulins to a selected patient group of those that will benefit most of the treatment. Based on research, patients with recurrent severe respiratory infections and IgG <3 g/l will benefit most of immunoglobulin. Prophylactic antibiotics can be used as an alternative to immunoglobulin, but unfortunately, there have been no studies comparing these treatment modalities.

## Inleiding

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een veel voorkomende lymfatische maligniteit met een incidentie van 4,2 per 100.000 per jaar. De diagnose wordt gesteld op basis van kenmerkende, afwijkende lymfocytomorfolgie in combinatie met de aanwezigheid van

meer dan  $5 \times 10^9/l$  klonale B-cellen met een karakteristiek fenotype. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 72 jaar. Bij 20-70% van de CLL-patiënten komt verworven hypogammaglobulinemie voor.<sup>1</sup> Hypogammaglobulinemie is een humorale afweerstoornis, waarbij de concentraties van de verschillende immuunglobulinen

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis, <sup>3</sup>internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Gasthuis. Correspondentie graag richten aan mw. dr. S. Kersting, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag, tel.: 070 210 25 56, e-mailadres: s.kersting@hagaziekenhuis.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** chronische lymfatische leukemie, CLL, hypogammaglobulinemie, intraveneus immuunglobuline, IIG, infecties

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, CLL, hypogammaglobulinemia, intravenous immunoglobulin, IIG, infections

afwijkend laag zijn.

Hypogammaglobulinemie in het algemeen kan zowel primair als secundair voorkomen. Van secundaire of verworven hypogammaglobulinemie wordt gesproken, wanneer een onderliggende aandoening de hypogammaglobulinemie verklaart. Secundaire hypogammaglobulinemie bij hemato-oncologische patiënten komt niet alleen voor bij CLL, maar ook bij andere maligniteiten van B-celorigine (B-cel-non-hodgkinlymfomen en multipel myeloom) en na B-celtoxische behandeling met monoklonaal antilichaam tegen CD20 of na stamceltransplantatie.<sup>2,3</sup>

Bij patiënten met CLL kunnen naast secundaire hypogammaglobulinemie nog andere factoren een rol spelen ter verklaring van het verhoogde risico op het krijgen van infecties. Er zijn bij deze patiënten als direct gevolg van de maligne ziekte of ten gevolge van therapie kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen gevonden in T-lymfocyten, 'natural killer'-cellen, granulocyten, monocyten en complement. Deze afwijkingen ontstaan door verschillende mechanismen, onder andere door vrijkomen van interleukine-6, interacties tussen stroma en immuuncellen en directe cytotoxiciteit. Daarnaast kan er als gevolg van het ziektestadium of toxische therapie beenmergfalen optreden met als gevolg onder andere neutropenie.<sup>4</sup> Infecties zijn dan ook een belangrijke oorzaak voor morbiditeit en mortaliteit bij CLL-patiënten, zoals blijkt uit een studie uit 1993, waarin werd gevonden dat de vijfjaarskans op een ernstige infectie 26% was, waarbij 21 van de 71 overlijdens (29,5%) aan een infectie toe te schrijven waren.<sup>5</sup>

De bekendste oorzaken voor primaire hypogammaglobulinemie zijn immuunglobuline-G (IgG)-subklasse-deficiëntie en 'common variable immunodeficiency' (CVID), waarbij recidiverende infecties de belangrijkste kenmerken zijn. Bij primaire hypogammaglobulinemie zoals CVID, zijn belangrijke verwekkers van luchtweginfecties de gekapselde micro-organismen als *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*. Suppletie van immuunglobulinen is de basis van de behandeling bij CVID, maar daarnaast wordt in individuele gevallen het gebruik van profylactisch antibiotica geadviseerd.<sup>6</sup> Op basis van het succes van immuunglobulinesuppletie bij CVID is gestart met suppletie van immuunglobulinen bij secundaire hypogammaglobulinemie, zoals bij CLL, in vergelijkbare doseringen.

## Klinische onderzoeken bij secundaire hypogammaglobulinemie

Meerdere onderzoeken bij patiënten met secundaire

hypogammaglobulinemie bij CLL tonen aan dat suppletie van immuunglobulinen leidt tot afname van het aantal ernstige infecties.<sup>7-12</sup>

In het grootste gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek kregen 84 patiënten met CLL en een verhoogd risico op infectie (IgG lager dan 50% van normaal of een ernstige infectie doorgemaakt) elke 3 weken 400 mg/kg intraveneus immuunglobuline of placebo gedurende 1 jaar. De patiënten die immuunglobuline kregen, hadden significant minder bacteriële infecties tijdens de onderzoeksperiode dan de patiënten die placebo kregen (23 versus 42;  $p=0,01$ ). Als echter het aantal ernstige infecties (waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was) werd vergeleken tussen de groepen met immuunglobuline en placebo, was het verschil niet significant (8 versus 11;  $p=0,25$ ).<sup>11</sup> Een onderzoek met een lagere dosis immuunglobuline (300 mg/kg elke 4-6 weken), liet ook een afname zien van het aantal infecties.<sup>12</sup>

In een meta-analyse uit 2008 naar immuunglobulinesuppletie bij patiënten met CLL en multipel myeloom en een verhoogd risico op infectie blijkt dat er geen aanwijzing is voor verbeterde overleving. Wel is er een effect op het aantal ernstige infecties waarvoor ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotica nodig zijn. Hierbij bleek dat 5 patiënten een jaar moesten worden behandeld om 1 infectie te voorkomen.<sup>13,14</sup>

## Bijwerkingen, dosering en kosten van immuunglobulinesuppletie

Het is gebruikelijk bij patiënten met secundaire hypogammaglobulinemie de immuunglobulinesuppletie intraveneus toe te dienen tijdens een dagbehandeling. Over het algemeen wordt immuunglobulinesuppletie goed verdragen. De meest voorkomende bijwerking is een milde reactie gerelateerd aan de infusiesnelheid, waaronder hoofdpijn, rood gezicht, trillen, koorts, misselijkheid, angst en spierpijn, die verbetert na staken van toediening of verlagen van de toediensnelheid. In ernstigere gevallen kan pijn op de borst, hevige hoofdpijn en piepende ademhaling of zelfs een anafylactische reactie optreden.<sup>15</sup> Ook trombo-embolische complicaties zijn beschreven.<sup>16</sup>

Recidiverende infecties bij secundaire hypogammaglobulinemie bij patiënten met CLL is een geregistreerde indicatie voor toediening van immuunglobuline. Het product beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)) als 'normaal immuunglobuline i.v.' (Flebogamma DIF, Gammagard S/D, Gamunex, Intratect, Kiovig, Nanogam, Octagam, Privigen) is een product gemaakt uit gepoold normaal

**Tabel 1.** Geadviseerde minimale startdoserings immunoglobuline i.v. en interval op basis van gewicht en afronding op hele flesjes.

Gewicht in kilogram	Dosering in gram	Interval in weken
50	10	4
55	10	3
60	10	3
65	15	4
70	15	4
75	15	4
80	15	3
85	15	3
90	20	4
95	20	4
100	20	4

plasma en bestaat voor ten minste 95% uit IgG. De geadviseerde dosering bedraagt 200-400 mg/kg lichaamsgewicht elke 3-4 weken om een IgG-dalspiegel te bereiken van ten minste 5-6 g/l (zie Tabel 1). Voor een patiënt met een gewicht van 75 kg bedraagt de geadviseerde dosering dan 15-30 gram. De kosten per toediening worden bij keuze voor het geneesmiddel met de laagste kosten € 1.042,19 tot € 2.091,52 en bij keuze voor het geneesmiddel met de hoogste kosten € 1.304,54 tot € 2.616,29 ([www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl)).

### Selecteren van hoogrisicopatiënten met indicatie voor immunoglobulinesuppletie

Gezien de mogelijke bijwerkingen van suppletie met immunoglobuline en het ontbreken van effecten op overleving, is het wenselijk een selectie te maken van de patiënten die vooral gebaat zullen zijn bij deze behandeling. De hoge kosten die gemoeid zijn met regelmatige toediening van intraveneuze immunoglobulinen zijn eveneens reden tot zorgvuldige afweging. Het is gebleken dat immunoglobulinesuppletie bij CLL-patiënten met name luchtweginfecties met bacteriële verwekkers kan voorkomen. Er zijn geen aanwijzingen voor vermindering van virale of schimmelinfecties door

immunoglobulinesuppletie.<sup>11</sup> Het optreden van recidiverende ernstige bacteriële luchtweginfecties is dus een eerste selectie criterium voor de afweging om regelmatige toediening van immunoglobuline te starten.

De hoogte van het IgG heeft invloed op de mate van infecties. De normaalwaarde voor IgG is 7,0-16 g/l. Uit 1 onderzoek blijkt dat een totaal plasma-IgG kleiner dan 3 g/l is geassocieerd met het meest frequent optreden van een infectie.<sup>7</sup> De hoogte van het IgG-gehalte is dus een tweede selectie criterium voor afweging van het starten met immunoglobulinesuppletie.

Op basis van bovenstaande selectiecriteria zijn dus patiënten met recidiverende ernstige luchtweginfecties én IgG < 3 g/l het meest gebaat bij immunoglobulinesuppletie.

Helaas zijn geen onderzoeken verricht die het effect van profylactisch antibioticagebruik vergelijken met het effect van immunoglobulinesuppletie op het voorkomen van luchtweginfecties. Behandeling met profylactisch antibioticagebruik gericht tegen de eerdere verwekker (bijvoorbeeld cotrimoxazol 1 dd 480 mg, claritromycine 1 dd 500 mg, azitromycine 3 keer per week 250 mg) blijkt in de praktijk vaak een goede oplossing te zijn, waardoor start met immunoglobulinesuppletie mogelijk niet nodig is.<sup>17</sup>

### Aanpassen dosering of interval van immunoglobulinesuppletie bij klinisch stabiele patiënten

De optimale dosering van immunoglobulinesuppletie is die dosis, die de patiënt beschermt tegen ernstige infecties. Dit doel kan al bereikt zijn bij een IgG-dalconcentratie lager dan de streefconcentratie in plasma van 5-6 g/l. Indien een patiënt klinisch stabiel is, zonder infecties die antibiotische therapie noodzakelijk maken, kan worden overwogen de dosering te verlagen. Eventuele verder te nemen stappen zijn: doseringsinterval verlengen (gezien de halfwaardetijd niet langer dan 4 weken) en uiteindelijk suppletie (op proef) staken.<sup>17</sup>

### Conclusie

Hoewel er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat behandeling met immunoglobulinesuppletie bij secundaire hypogammaglobulinemie infecties kan voorkomen, is er geen bewijs voor verbeterde overleving door toediening van immunoglobuline in deze patiëntengroep. Daarnaast kan behandeling met immunoglobulinen gepaard gaan met bijwerkingen. Bovendien zijn de kosten van intraveneuze toediening hoog. Daarom is een goede afweging gewenst ten aanzien van de start van

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Suppletie van immuunglobulinen bij CLL-patiënten met secundaire hypogammaglobulinemie vermindert de kans op met name luchtweginfecties, maar effect op de overleving is niet aangetoond.**
- 2. CLL-patiënten met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie met IgG <3 g/l en aangetoonde ernstige luchtweginfecties vormen de groep die het meest gebaat is bij suppletie van immuunglobulinen.**
- 3. Bij CLL-patiënten met secundaire hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties kunnen onderhoudsantibiotica gericht op de mogelijke verwekkers worden overwogen als alternatief voor immuunglobulinesuppletie.**
- 4. Bij CLL-patiënten met secundaire hypogammaglobulinemie die zijn gestart met immuunglobulinesuppletie dient periodiek te worden geëvalueerd of de dosering of interval van de immuunglobulinesuppletie kan worden aangepast om de laagste effectieve dosis te bereiken.**

suppletie, waarbij kan worden overwogen eerst te starten met antibiotica in profylactische dosering. Indien immuunglobulinesuppletie wordt gestart, is het aan te bevelen te blijven evalueren of de suppletie het gewenste resultaat heeft, namelijk of de patiënt minder ernstige infecties doormaakt. Soms kan, met gelijkblijvend goed resultaat, de dosering worden vermindert of het interval worden verlengd. Ook kan de suppletie soms worden gestaakt zonder dat de recidiverende infectieuze complicaties terugkeren. Door goede afweging voor de start en herevaluatie van de therapie kan worden voorkomen dat de behandeling onnodig wordt toegepast. Eventuele bijwerkingen en hoge kosten worden dan voorkomen.

## Referenties

1. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159:541-64.
2. 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;13:106-11.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
4. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:450-6.
5. Molica S, Levato D, Levato L. Infections in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up. *Haematologica* 1993;78:374-7.
6. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15.
7. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80.
8. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-12.
9. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366-8.
10. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 1994;53:114-8.
11. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1988;6:902-7.
12. 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;81:121-6.
13. 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;50:764-72.
14. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4).
15. Maarschalk-Ellebreek LJ, Hoepelman IM, Ellebreek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:396-404.
16. Milani C, Dalia SM, Colvin GA. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) in an immunocompromised patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report. *Cases J* 2009;2:9078.
17. 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;34:277-82.

*Ontvangen 13 maart 2015, geaccepteerd 19 mei 2015.*