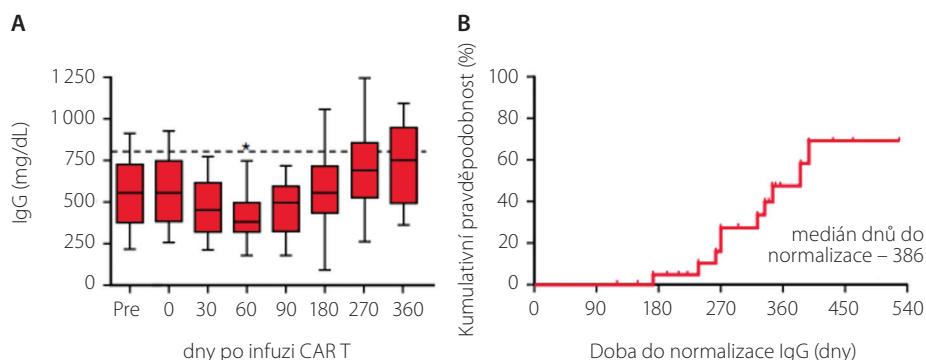


terapií. Sekundární imunodeficeience (SID) je jednou z nejzávažnějších a nejčastějších komplikací. Jedná se o získanou poruchu imunity – nejčastěji humorální složky imunity – tedy produkce imunoglobulinů a cytokinů. Primárním důvodem SID je u hematologických pacientů základní onemocnění a nejvíce se 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.

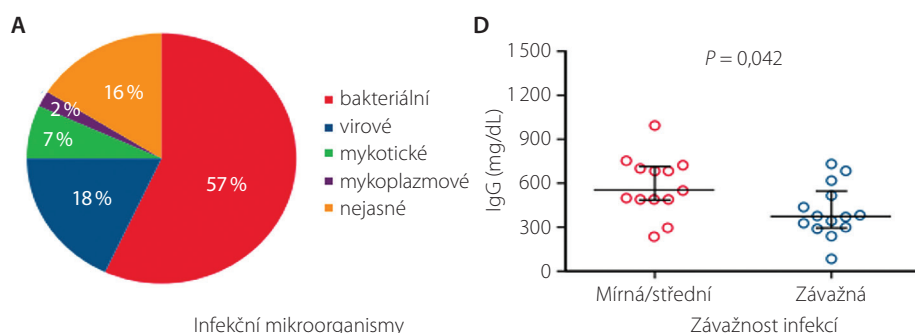
Terapie CAR T

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 rekonstrukci 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

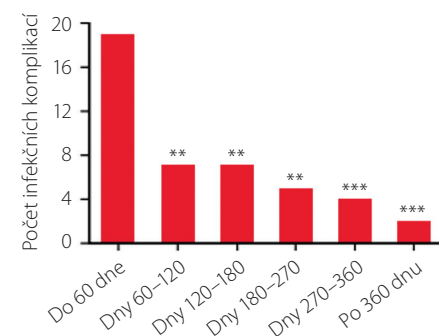


se ukazuje v prvním půl roce po podání léčby (Obr. 3) (4), kdy ještě nedošlo k rekonstrukci zdravých polyklonálních IgG, a proto je v tuto dobu nutno myslet na včasnou substituci imunoglobulinů jako prevenci zásadních, potenciálně i fatálních infekčních komplikací. A podobné problémy se objevují i u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



** $P < ,01$, *** $P < ,001$, porovnáváno 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).