

Sekundär immunbrist och immunglobulinbehandling

Karlis Pauksens
Uppsala 2015-09-03

Sekundär antikroppsbrist och IgG behandling?

- Ökat antal remisser med frågeställning om immunglobulinbehandling till infektionskliniken
- Oftast samma läkare som får remisserna som sköter PID på vuxensidan och SCIg
- Försök att få någorlunda enhetlig bedömning och handläggning

Sekundär antikroppsbrist och Ig-behandling

- **Individuell bedömning** av patienten innan insättande av Immunglobulin substitution

Viktigaste faktorerna

- **IgG nivå**
- **Antalet antibiotikakrävande luftvägsinfektioner**

Sekundära antikroppsbrister (nedsatt immunglobulinproduktion)

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- Lymfom
- Myelom
- HSCT och kronisk GVHD
- Organtransplantation (ssk lunga, hjärta)
- Behandling med CD20-ak
(rituximab, obinutuzumab)
CD52-ak
(alemtuzumab)
- Nya behandlingar?: BTK-inhibitorer(ibrutinib)
pi3K delta(idelalisib)

Sekundär immunbrist (ökade förluster av immunglobulin)

- Inflammatoriska tarmsjukdomar
- Nefrotiskt syndrom
- Stora brännskador
- Plasmaferesbehandling

Infektion vid sekundär immunglobulinbrist

- Bakteriella luftvägsinfektioner - sinuit, bronkit, pneumoni, otit
- Sepsis, meningit
- Etiologi: Pneumokocker, H influenza, Moraxella
- **Dåligt vaccinationssvar**
- **Alla har inte ökad infektionskänslighet trots låga Ig-nivåer**

Sekundär immunbrist (pat fall 1)

- 66 årig man med KLL
- År 2000, insjuknar med ÖLI och utvecklar septisk chock, meningit, pneumoni, septisk artrit, spondylodiskit
- IVA, respiratorbehandling
- Blod: LPK. 16,4, CRP 490
- Likvor: grumlig, 8 poly, 10 mono, alb 2g/l och glukos 0g/l
- Växt av pneumokocker i blod, likvor, ledvätska
- S-IgG 1,8g/L, IgA <0,08g/L, IgM 0,29g/L

fortsättning 1:2

- Insätts på IVIG, senare ScIG
 - Lymfombehandling periodvis,
 - Sputum: pneumokocker, H influensa, Moraxella
 - 2009 -vaccineras mot pandemi-och säsongsinfluensa
0 antikroppssvar
 - 2013, Fyllt 80 år, aktiv, reser mycket till Asien och Afrika
 - Fortsatt ScIG
- Stor subjektiv förbättrad livskvalitet efter insatt IgG-behandling
Men kostnadseffektivt?

Sekundär immunbrist (2)

64-årig man med KLL, arbetar som lärare och träffar många barn, enstaka sinuiter
IgG 2,6 g/L , IgA 0,17 g/L, IgM <0,2g/L
Tendens till neutropeni
Inget vaccinationssvar
Enstaka antibiotika behandling
För närvarande: Ingen Immunglobulin substitution
Vänta tills han får svår infektion eller recidiverande infektioner innan IgG –behandling insätts?

Gammaglobulin vid KLL (co-operative group -88)

Studie: 84 pat

IVIG 400mg/kg var 3:e vecka vs placebo

- 23 vs 42 bakteriella infektioner ($p=0.01$)
- **Reducerat antal luftvägsinfektioner, pneumonier och bronkiter (svåra/medelsvåra infektioner)**
- Milda bakteriella infektioner och virusinfektioner: ingen skillnad

Myelom och IVIG (Chapel-94)

82 pat, IVIG 400mg/kg vs placebo/3-4v i 1 år

- **Svåra infektioner: 19 vs 38 ($p<0,02$)**
- Sepsis och pneumoni endast i placebogruppen

Hög vs låg dos IVIG vid KLL

- IVIG 500mg/kg vs 250mg/kg / månad
- Ingen skillnad i infektionsförekomst
- IgG nivå 5.1-5.7 g/l före studien och haft en allvarlig infektion innan

(Chapel-94)

KLL, försök att identifiera vilka som behöver Ig substitution

- Sänkt IgG-nivå ? IgA och IgM nivå?
- IgG subklass brist IgG2?
- IgG3 och 4 brist ? (*Freeman 2012*)
- Tidigare cytostatika behandling?
- IgG VH mutationer
- Genetiska analyser mm

KLL/Myelom, Meta-analys (*Raanini 2009*)

- **50 % reduktion av svåra bakteriella luftvägsinfektioner** (Sjukhusvård med i.v. antibiotika)
- Minskat antal kliniskt dokumenterade infektioner
- Ingen minskning i mikrobiologiskt dokumenterade infektioner
- **Oklart om IgG nivå hos patienten och relation till infektionskomplikationer**
- Ingen överlevandsvinst med IVIG (0.8dar)
- **Ej kostnadseffektivt**
- **Individuell bedömning om Immunglobuliner ska ges**

KLL uppföljning under 5 år (*Molica-94*)

- 11% infektioner första året efter diagnos
- 26% infektioner efter 5 års sjukdom
- **Infektionerna ökar vid senare stadier av sjukdom**
- **Slutstadiet av KLL ofta svår irreversibel hypogammaglobulinemi.**
- Om Fludarabin regim hade 89% minst en svår infektion och 73% har lågt IgG
- Cytostatika förstärker infektionskänsligheten med neutropeni och lymfopeni
- **Nya behandlingar idag**

Immundefekter vid KLL/lymfom behandling

Behandling

- Chlorambucil
- Corticosteroider
- Fludarabine
- **Rituximab (CD20-ak)**
- Alemtuzumab (CD52-ak)

Immundefekt

- Neutropeni
- Lymfopeni, Komplement systemet påverkas
- Lymfopeni, neutropeni, Tcells defekt
- **Lymfopeni**
- Lymfopeni, neutropeni, monocytosänkning

Rituximab (anti-CD20 antikropp)

- Behandling av lymfom, RA och autoimmuna sjukdomar
- Ger lymfopeni (B-celler)
- Ibland långvarig sänkta Ig-nivåer som kan komma under behandlingen men även sent (>1år) efteråt.
- IgM blir ofta lågt först och IgG senare.
- En del får upprepade bakteriella luftvägsinfektioner
- Retrospektiva studier/fallbeskrivningar visat färre infektioner och bättre överlevnad med IVIG

Hypogammaglobulinemi efter rituximab behandling

- | | |
|---|---------------------------|
| • Lymfom (n=211) | Hypogammaglobulinemi |
| • Före behandling | • 15% |
| • Efter Rituximab | • 38,5 % (nya patienter) |
| • Symptomatiska som erhöll Immunglobuliner <i>Casulo 2013</i> | • 6,6 % |
| • Autoimmuna sjd (n=288) | • 37% (före rituximab) |
| • Efter Rituximab | • 10-20% (nya patienter) |
| • Symptomatiska som erhöll Immunglobuliner, <i>Roberts 2014</i> | • 4,2 % |
| • Vid RA oftast mindre bekymmer med infektioner och hypogamma | |

SCiG vid lymfom och rituximab relaterad hypogamma, 61 pat.

N Compagno 2014

Type of infection	Pre Ig (n=61)	IVIg (n=33) n. events	SCiG (n=61)
Pneumonia	12	10	8
Meningitis	3	0	1
Endocarditis	1	0	0
Sepsis	8	2	2
Upper respiratory tract infection	51	123	71
Pyrexia	19	51	29
Genital and urinary tract infection	6	8	4
Herpes zoster	3	8	3
Cutaneous infections	3	10	7
Flu-like syndrome	8	22	20
Nasopharyngitis	3	12	11
Ear infection	3	5	3
Periodontal abscess	1	1	2
CMV infection	1	1	1
Herpes virus infection	1	5	2
Gastroenteritis	7	10	6

IVIg: intravenous immunoglobulin; SCiG: subcutaneous immunoglobulin; Pre Ig: before replacement therapy; n: number of patients.

	Pre Ig (61)	IVIg (33)	SCiG (61)
Alla Infektioner	130	260	170
Svåra	24	12	11
Infektioner/ patient-år	2,79	2,29	1,76
Antibiotika per patient-år	2,35	1,82	1,43
Behandlings-längd i månader (Ig)	12	42 (3-141)	19 (3-56)

Rituximab och IgG behandling

- Svårt veta vilka som har nytta av IgG – behandling och hur länge man ska hålla på med behandlingen,
- Mäta förekomsten av B-minnesceller?
- Återhämtning av IgA och IgM? om IgG behandling pågår.
- Ev vaccinations svar?
- Individuell bedömning: "Trial and error"

Remiss från onkologen

- Tacksam för SclG behandling
- 59-årig kvinna färdigbehandlad för lymfom fått bl.a. rituximab, lågt IgG 3,5 g/L, frekventa ÖLI och antibiotika behandlingar
- Sputum: pneumokocker, H. influenza
- Får SClg i 12 mån sedan utsättningsförsök
- Vid uppföljning IgG på 5,3g/L och väsentligen infektionsfri

Internationella riktlinjer för KLL/Myelom, lymfom och Ig substitution

- IgG nivå < referensvärdet för IgG eller (<5g/l)
- 2 icke neutropena infektioner som krävt antibiotika behandling under 6 mån
- Ofta refererat till kriterier för primär immunbrist och Ig- behandling
- IgG 50-100mg/kgkroppsvikt och vecka
- Utvärdera effekten efter ca 1 år
- Infektionsdagbok

KLL

- Sekundär hypogammaglobulinemi hos 20-70% av oselekterade KLL patienter
 - Incidensen ökar med sjukdomsduration
 - **Indikation för Ig-behandling**
 - **IgG < nedre referensvärde, allvarliga / recidiverande infektioner**
- Hematologernas Vårdprogram för KLL 2014*

Definition av **sekundär** immunglobulinbrist i Nationella riktlinjer 2015 (SLIPI)

- **Svår brist**
- s-IgG < 3g/l, s-IgA <0,07 g/l
- IgM normalt/sänkt

- **Lätt-måttlig brist**
- S-IgG >3g/l <6,7g/l (nedre referensområdet)
- S-IgA >0,07 till nedre referensområdet
- IgM normalt/sänkt

”Varningstecken” primär immunbrist - vuxna

1. ≥ 4 Antibiotikakrävande luftvägsinfektioner/år i 2-3 år som pneumoni, bronkit, sinuit, otitis media
2. Dålig eller utebliven effekt av antibiotikabehandling med recidiv vid utsättande av behandling
3. ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, som meningit, sepsis, osteomyelit, eller mjukdelsinfektion
4. ≥ 2 röntgenverifierade pneumonier eller sinuiter under 3 års tid
5. Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens

Indikation för behandling med IgG

- Utredning enligt primär immunbrist
- Lågt IgG
- Infektioner enligt ”Varningstecken” för immunbrist
- Lungskada?
- Individuell bedömning

Om behandling med IgG

- IVIG, SCIg 100mg/kg kroppsvikt/vecka
- Eftersträva infektionsfrihet
- IgG dalvärde > 6g/l
- Utvärdering efter 6-12 månader
- Infektionsdagbok

Allogen Stamcellstransplantation och hypogammaglobulinemi, Ig substitution

- Hypogammaglobulinemia < 4,0 g/L
24,1 och 27,1% 1 och 3 år efter transplantation (n=278)
(Arai 2014)
- Ökad risk för transplantations relaterad mortalitet och infektionsorsakad mortalitet (Norlin 2008)
- Tidigare indikation för IVIG, minska bakteriella infektioner och skydda mot CMV

Hematologisk SCT, hypogammaglobulinemi och Ig-behandling

- Meta-analys med 30 studier med IVIG i 3-12 mån post SCT, placebo kontrollerat (Raanani 2008)
 - Ingen skillnad i mortalitet
 - Mindre risk för interstitiell pneumoni
 - Fördröjd immunrekonstitution
 - Ökad förekomst av veno-ocklusive disease
 - GVHD påverkades inte
- Slutsats: Ingen generell rekommendation för IgG-behandling. Individuell bedömning om IgG ges vid hypogammaglobulinemi

Organ transplantation

- Vid lung- och hjärttransplantation får många hypogammaglobulinemi och infektioner
- Inga prospektiva studier
- Fallbeskrivningar och retrospektiva studier finns som visat mindre infektioner vid Ig-behandling och ökad överlevnad.
- Även studier som inte påvisat någon skillnad
- Ingen generell rekommendation utan man gör individuell bedömning

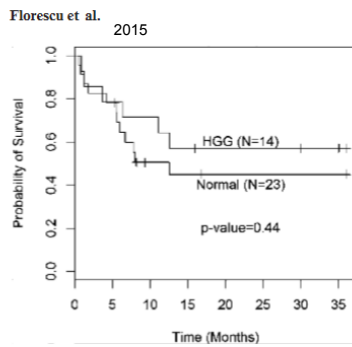


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve comparing patients who remained severely hypogammaglobulinemic (14 patients) and those who had IgG \geq 400 mg/dL (23 patients).

Transplantation Organ/Stamceller

- I regel ges ingen IVIG
- SCIG/IVIG kan övervägas hos enstaka patienter med lågt IgG och recidiverande luftvägsinfektioner
- Individuell bedömning
- Fallbeskrivningar vid hjärt- och lungtransplantation som visat mindre infektioner när IgG gavs

Ibrutinib vid KLL

- thyrokinashämmare
- 3 –års uppföljning (*Blood 2015*)
- Inga uttalade infektionsproblem
- 53% hade dock Ig-substitution

Sekundär antikroppsbrist och Ig-behandling

- **Individuell bedömning** av patienten innan insättande av Immunglobulin substitution

Viktigaste faktorerna

- **IgG nivå**
- **Antalet antibiotikakrävande luftvägsinfektioner**

Om immunglobulinbehandling ges

- Överväg alltid behandlingsuppehåll utsättande efter ca 12-18 månader beroende på den kliniska situationen
- Infektionsdagbok kan underlätta bedömningen.

Observanda

- Vid tex monoklonala gammopathier (M-komponent) och hög proteinkoncentration
- Ökad risk för tromboemboliska komplikationer som stroke vid IVIG
- Försiktighet hos äldre med cerebrovaskulär sjukdom och riskfaktorer
- Undvik hyperviscositet, SCIG ev fördel
