

Received: 2013.03.12
Accepted: 2013.04.28
Published: 2013.06.20

Patogeneza, profilaktyka i leczenie infekcji u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*

Pathogenesis, prophylaxis and treatment of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia

Piotr Stelmach, Tadeusz Robak

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi i Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) istnieje zwiększone ryzyko infekcji. Patogeneza infekcji w tej grupie pacjentów jest złożona i wieloczynnikowa. Głównym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi tych powikłań są różnorodne zaburzenia procesów odpornościowych, w tym defekt czynnościowy limfocytów B, zmniejszone wytwarzanie immunoglobulin, niedobór dopełniacza, upośledzona funkcja limfocytów T oraz neutropenia. Dalsze upośledzenie procesów odpornościowych jest związane ze stosowanym leczeniem przeciwbiałaczkowym. Infekcje są częstsze jeszcze przed rozpoznaniem CLL, a czynniki infekcyjne mogą zwiększać ryzyko jej rozwoju. Leki przeciwbiałaczkowe nasilają supresję procesów odpornościowych i zwiększają ryzyko rozwoju infekcji. Ponadto, leki stosowane w tej chorobie, takie jak analogi puryn czy przeciwciała monoklonalne, mogą zmieniać rodzaj zakażeń. Wiele innych czynników, np. zaawansowany wiek chorych, obniżony poziom immunoglobulin, zaawansowany okres kliniczny choroby, neutropenia i liczba wcześniejszych terapii zwiększają ryzyko rozwoju infekcji. Obecnie toczy się debata, czy i kiedy należy stosować profilaktykę zakażeń u chorych na CLL. W zapobieganiu rozwojowi zakażeń bierze się pod uwagę zarówno leki przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne, jak i dożylne stosowanie immunoglobulin oraz szczepionki. Postępowanie profilaktyczne jest zalecane głównie u chorych leczonych analogami puryn i alemtuzumabem oraz u chorych, u których wcześniej występowały infekcje.

Słowa kluczowe:

Alemtuzumab • antybiotyki • stymulacja antygenowa • przewlekła białaczka limfocytowa • immunoglobuliny • infekcje • neutropenia

Summary

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients are at high risk for infections. The pathogenesis of infection in patients with this leukemia is complex and multifactorial. Patients with CLL have a number of immune system defects, including disordered B-cell function with decreased production of normal B-cells and abnormal production of immunoglobulins, suppressed T-cell function and neutropenia. Other immune abnormalities present in CLL patients include neutrophil dysfunction, and complement deficiencies. In addition, further perturbations in immune function are related to the antileukemic therapies. Immune disturbance might be common prior to CLL diagnosis and infectious agents could trigger CLL development. Current chemotherapy-based regimens are not curative and often worsen this immune suppression. The introduction of new effective therapeutic agents such as the purine analogues and monoclonal antibodies has influenced the spectrum of infections diagnosed in CLL patients.

* Praca finansowana z grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi No 503/1-093-01/503-1.

Keywords:	Some conditions increase the risk for the development of infections including advanced age, decreased levels of immunoglobulins, advanced Binet stage, neutropenia and treatment with more than one line of chemotherapy. Until now it is debatable whether and when antibacterial prophylaxis could be useful in CLL patients. The prevention of infection includes antimicrobial prophylaxis, as well as immunoglobulin replacement and vaccination. Antibacterial prophylaxis should be given to CLL patients with previous severe and/or relapsing bacterial infections. This article reviews the immune defects in CLL and discusses strategies aimed at prophylaxis and treatment of infections in patients with CLL.
	alemtuzumab • antibiotic prophylaxis • antigenic stimulation • chronic lymphocytic leukemia • hypogammaglobulinemia • immunoglobulin replacement • infection risk • neutropenic infectiony
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1053901
Word count:	3310
Tables:	1
Figures:	–
References:	79
Adres autora:	prof. dr hab. Tadeusz Robak, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź; e-mail: robaktad@csk.umed.lodz.pl

WSTĘP

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL - chronic lymphocytic leukemia) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B, występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i innych narządach [20]. Jest to najczęstsza białaczka w zachodnim świecie z 3-4 nowymi zachorowaniami w ciągu roku wśród 100 tys. osób [24,70]. CLL występuje najczęściej u ludzi starszych. Średnia wieku podczas rozpoznania choroby wynosi 70 lat, a 70% chorych ma powyżej 65 lat, 40% pacjentów ma ponad 75 lat i 15% powyżej 85 lat [24,40,71]. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z nieprogressywną i bezobjawową postacią białaczki nie wymagają leczenia. Przez wiele lat leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) stanowiły podstawę leczenia CLL. W ostatnich 20 latach arsenał leków przeciwbiałczkowych znacznie się poszerzył i obecnie obejmuje analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) i przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, ofatumumab, alemtuzumab) [28,65,69].

U chorych na CLL występują różnorodne zaburzenia procesów odpornościowych powodujące zwiększone ryzyko infekcji [27,58,61]. Powikłania infekcyjne są jednym z najważniejszych czynników wpływających na przebieg choroby i przeżycie chorych z CLL. Charakter infekcji zależy nie tylko od zaburzeń immunologicznych związanych z samą chorobą, ale również od immunosupresji będącej wynikiem zastosowanego leczenia. U chorych na CLL występują różnorodne zaburzenia procesów odpornościowych (tabela 1). Charakterystycznym dla tej choroby niedoborem odporności jest hipogammaglobulinemia,

która występuje u prawie 85% chorych. Występują również poważne zaburzenia odporności komórkowej, nasilające się zwłaszcza u chorych leczonych analogami puryn i przeciwciałami monoklonalnymi [22]. Czas trwania CLL i stopień zaawansowania choroby mają istotny wpływ na ryzyko wystąpienia infekcji. Po 5 latach trwania białaczki wynosi ono 26% i wzrasta do 57% u chorych ze znaczną hipogammaglobulinemią, a do 68% u pacjentów z hipogammaglobulinemią i okresem C według Bineta [40]. Infekcje są przyczyną prawie 50% zgonów u pacjentów z CLL [19,40]. Najczęstszymi infekcjami opisywanymi u chorych na CLL są infekcje dróg oddechowych oraz układu moczowego. Rodzaj infekcji zmienia się wraz z wprowadzaniem nowych leków [43]. Najczęściej występują infekcje bakteryjne i wirusowe, zwłaszcza półpasiec i opryszczka. Rzadziej natomiast stwierdza się zakażenia grzybicze i pasożytnicze [51,52]. Kliniczne zaawansowanie choroby, stan mutacji IgV_H i rodzaj stosowanej terapii są ważnymi czynnikami prognostycznymi rozwoju ciężkich infekcji u chorych na CLL [18].

ZNACZENIE CZYNNIKÓW INFEKCYJNYCH W PATOGENEZIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Niektórzy autorzy sugerują, że czynniki infekcyjne mogą mieć wpływ na rozwój CLL. Wykazano m.in., że infekcyjne zapalenie płuc, występujące przynajmniej trzykrotnie, zwiększało 2,5 razy ryzyko rozwoju CLL [37]. Zapalenie zatok i półpasiec również mogą poprzedzać rozpoznanie CLL u niektórych chorych. Anderson i wsp. stwierdzili w dużych badaniach populacyjnych zwiększone ryzyko zachorowa-

Tabela 1. Zaburzenia immunologiczne u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

1	Hipogammaglobulinemia
2	Obniżona liczba prawidłowych limfocytów B
3	Zaburzenia funkcji komórek regulatorowych limfocytów B
4	Nieadekwatna odpowiedź komórek B na interleukinę 2
5	Obniżony poziom dopełniacza, zwłaszcza frakcji C3b
6	Defekt aktywacji, wiązania i ekspresji receptorów dopełniacza CR1 i CR2
7	Zmniejszenie liczby pomocniczych limfocytów T
8	Wzrost liczby limfocytów T supresorowych
9	Zaburzona zdolność proliferacji i cytotoksyczności komórek T CD8+ oraz zwiększona ekspresja receptorów hamujących
10	Zwiększone wytwarzanie IFN- γ i TNF- α , zmniejszone wytwarzanie IL-2 przez komórki T CD3 ⁺ CD8 ⁺
11	Upośledzona funkcja komórek NK
12	Neutropenia
13	Defekt funkcji fagocytarnych granulocytów i monocytów i zmniejszenie ich zdolności do chemotaksji i migracji

nia na CLL u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano zapalenie płuc, zatok, gardła, oskrzeli, grypę, cellulitis i/ lub półpasiec [2]. Obserwacje te mogą również wskazywać na istnienie upośledzonej odporności przed rozpoznaniem CLL. Potwierdzeniem tej interpretacji może być zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów z monoklonalną limfocytosą B (MBL), która poprzedza rozpoznanie CLL u niektórych chorych [41]. Wykazano ponadto, że ciężkie objawowe infekcje mogą inicjować zaburzenia immunologiczne, prowadzące do rozwoju MBL [10]. Jednak ostatnie badania wskazują, że wśród chorych na CLL można wyodrębnić 30% pacjentów z ekspresją stereotypowych receptorów B (BCR, B-cell receptor). U chorych tych przewlekła stymulacja antygenowa może mieć wpływ na powstanie CLL. Hoogeboom i wsp. opisali grupę pacjentów z CLL, u których udokumentowano ekspresję stereotypowego BCR swoistego dla β -(1,6)-glukamu, głównego determinantu antygenowego drożdży i grzybów [30].

ZABURZENIA ODPORNOŚCI W CLL

Hipogammaglobulinemia jest najczęściej rozpoznawanym defektem immunologicznym u chorych na CLL [40]. U pacjentów z CLL liczba prawidłowych limfocytów B we krwi jest zazwyczaj niska, co prowadzi do zmniejszonego wytwarzania przeciwciał. Innymi czynnikami odpowiedzialnymi za hipogammaglobulinemię są zaburzenia funkcji komórek regulatorowych limfocytów B, głównie limfocytów T, a także nieadekwatna odpowiedź komórek B na interleukinę 2 (IL-2). Niedobór dotyczy głównie podtypów immunoglobulin klasy IgG3 i IgG4. Niedobór immunoglobulin stwierdza się u większości chorych w różnych okresach choroby i jest on tym większy im dłużej trwa białaczka i im bardziej jest zaawansowana. Obniżony poziom immunoglobulin stwierdzano nawet 10 lat przed rozpo-

znaniem CLL [75]. Zaburzenia poziomu immunoglobulin mają charakter trwały i nie ulegają istotnej poprawie, mimo uzyskania odpowiedzi na leczenie [58]. Pojawiły się jednak doniesienia, że duże dawki rytuksymabu mogą częściowo zwiększać wytwarzanie immunoglobulin [1]. Jednak nie stwierdzono ścisłej zależności między poziomem immunoglobulin i ryzykiem występowania infekcji. U chorych tych najczęściej stwierdza się infekcje układu oddechowego, co może być związane z niedoborem IgG3 i IgG4 [32]. Upośledzona synteza immunoglobulin jest najprawdopodobniej związana z uwalnianiem cytokin.

Nasilenie hipogammaglobulinemii zależy od klinicznego zaawansowania, czasu trwania choroby oraz stosowanego leczenia. Zmniejszenie stężenia przeciwciał wszystkich klas występuje u większości pacjentów niezależnie od mutacji genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV) oraz etapu leczenia [72]. Hipogammaglobulinemia u pacjentów z CLL nie ustępuje po uzyskaniu remisji [43]. Nie wykazano ścisłej zależności między występowaniem hipogammaglobulinemii a częstością powikłań infekcyjnych [43]. Svenson i wsp. oceniali wpływ niedoborów poszczególnych podklas immunoglobulin IgG na występowanie infekcji u chorych na CLL [73]. Hipogammaglobulinemię stwierdzono u 52,3% chorych spośród 111 badanych pacjentów. U tych chorych ryzyko infekcji nie było zwiększone w porównaniu z pacjentami bez hipogammaglobulinemii. Infekcje stwierdzono odpowiednio u 79,5 i 79,1% chorych ($p = 0,706$ dla wszystkich infekcji), a ciężkie infekcje u 13,4 i 11,2% ($p = 0,394$). Izolowany niedobór poszczególnych podklas IgG stwierdzono tylko u 6 (5,4%) chorych. Freeman i wsp. wykazali wzrost ryzyka infekcji u chorych z niedoborem IgG. Wśród 150 badanych chorych wszyscy pacjenci z nawracającymi lub ciężkimi infekcjami mieli niedobór co najmniej jednej podklasy IgG [19]. W badaniu tym stwierdzono u 64% pacjentów hipogammaglobulinemię. Niedobór IgG występował u 27,3%, IgA u 30,7%, IgM u 56,7% chorych, a u 16% pacjentów stwierdzono niedobory wszystkich klas immunoglobulin. Występowanie hipogammaglobulinemii wzrastało wraz ze stopniem zaawansowania choroby i w stadium C osiągało 100%. Pomimo niskich poziomów immunoglobulin, większość pacjentów nie wykazywała klinicznych objawów infekcji. W innych badaniach wykazano jednak, że 65% infekcji bakteryjnych występuje przy poziomie IgG niższym niż 300 mg/dl [5]. Wzrost ryzyka infekcji wiązał się zwłaszcza z niedoborem IgG3 i IgG4. U 17% chorych stwierdzono prawidłowy poziom immunoglobulin i u żadnego pacjenta w tej grupie nie stwierdzono infekcji. Obecnie panuje pogląd, że większym czynnikiem ryzyka rozwoju infekcji jest aktywność choroby i rodzaj stosowanego leczenia oraz stopień zaawansowania choroby niż niski poziom immunoglobulin w surowicy [26].

Poziom dopełniacza u chorych na CLL jest również obniżony, co może mieć istotne znaczenie w patogenezie infekcji [25,40]. Dopełniacz pełni główną rolę w procesie opsonizacji bakterii oraz ich fagocytozy przez neutrofile. Udowodniono, że niski poziom frakcji C3b dopełniacza

zwiększa częstość występowania nawrotowych infekcji bakteryjnych [25]. Ponadto obniżony poziom frakcji C3b dopełniacza stwierdzano częściej u chorych na CLL po przebytej infekcji niż u chorych bez infekcji [46]. Wykazano ponadto defekt aktywacji, wiązania i ekspresji receptorów dopełniacza CR1 i CR2 na komórkach białaczkowych w zaawansowanych stadiach CLL.

Odporność komórkowa jest również zaburzona u chorych na CLL. Dostępne badania nie pozwalają jednak ustalić w jakim stopniu jest to związane z przebiegiem samej choroby, czy też stanowi następstwo chemioterapii. Bez względu na liczbę limfocytów T jest zwykle prawidłowa lub zwiększona, lecz ich proporcje i zdolność tworzenia kolonii mogą być nieprawidłowe. Najczęściej występuje zmniejszenie liczby i odsetka limfocytów T pomocniczych, wzrost odsetka limfocytów T supresorowych i odwrócenie stosunku $CD4^+/CD8^+$ [54]. Wykazano ponadto, że u chorych na CLL komórki T $CD8^+$ mają zaburzoną zdolność proliferacji i cytotoksyczności oraz zwiększoną ekspresję receptorów hamujących, co tworzy obraz ich „wyczerpania” z upośledzoną funkcją receptorową [60]. Komórki T $CD3^+CD8^+$ chorych na CLL wytwarzają zwiększone ilości IFN- γ i TNF- α i zmniejszoną ilość IL-2 [79]. W CLL komórki białaczkowe powodują zaburzenia limfocytów T przez bezpośredni kontakt obydwu populacji komórek. Komórki białaczkowe mogą wywoływać zmiany w funkcjonowaniu limfocytów $CD4^+$ oraz $CD8^+$ poprzez cytokiny o działaniu inhibitorowym, takie jak TNF, IL-6, IL-10 oraz TGF- β [6]. Ponadto u chorych na CLL stwierdzono upośledzoną funkcję komórek NK [54].

Neutropenia rzadko występuje u chorych na CLL wcześniej nieleczonych. Jest jednak ważnym czynnikiem predysponującym do infekcji u pacjentów z zaawansowaną chorobą oraz chorych przeleczonych. U chorych poddawanych terapii przeciwbiałaczkowej neutropenia zwiększa ryzyko infekcji, zwłaszcza bakteryjnych i grzybiczych [33]. Zdolność fagocytozy oraz chemotaksji neutrofilów oraz monocytów jest również zaburzona.

INFЕКCJE BAKTERYJNE

Bakterie otoczkowe (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) są dominującymi patogenami wywołującymi infekcje w przebiegu CLL. W okresie neutropenii po chemioterapii również *S. aureus* oraz Gram-ujemne bakterie jelitowe (*E. coli*, *K. pneumoniae*) mogą prowadzić do bakteriemii oraz posocznicy, zwłaszcza u pacjentów z hipogammaglobulinemią [46,47]. U pacjentów z obniżonym poziomem Ig najczęściej występują zakażenia wywołane bakteriami *Streptococcus* i *Haemophilus*. Leki nowszej generacji, zwłaszcza analogi puryn i przeciwciała monoklonalne nasilają niedobory przeciwciał przez supresyjne działanie na prawidłowe komórki B [19].

INFЕКCJE WIRUSOWE

Znaczna immunosupresja związana z CLL i jej leczeniem sprzyja reaktywacji wirusów i rozwojowi wywo-

łanych przez nie chorób [39]. Najczęściej występują infekcje wirusowe wywołane przez wirusy półpaśca-ospy wietrznej, CMV, Epsteina-Barr (EBV) i zapalenia wątroby B lub C. Opisywano również chorych na CLL z infekcją wywołaną nowowirusem charakteryzującą się występowaniem przewlekłej biegunki oraz chorych na CLL ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV [7,59].

Progresywna multifokalna leukoencefalopatia (PML) jest demineralizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego wywołaną reaktywacją wirusa polyoma JC. Reaktywacja wirusa występuje u chorych z nabytą immunosupresją. PML najczęściej występuje u osób zakażonych wirusem HIV. Chorobę tę opisywano również u leczonych z powodu CLL [8,12]. Spośród chorych na CLL leczonych fludarabiną częstość występowania PML wynosiła 0,5%. PML obserwowano również u chorych leczonych rytuksymabem [9]. Carson i wsp. zidentyfikowali 52 pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi i PML oraz 5 chorych otrzymujących rytuksymab z innych wskazań, średnio po upływie 5 miesięcy od ostatniej dawki leku. Śmiertelność u tych chorych wynosiła 90% z medianą przeżycia 2 miesiące. W naszych badaniach spośród 552 chorych na PBL leczonych FC lub RFC (badanie REACH) nie obserwowaliśmy żadnego pacjenta z PML [68]. Dotychczas nie ma skutecznego leczenia reaktywacji wirusa polyoma JC ani PML.

WPLYW LECZENIA PRZECIWBIAŁACZKOWEGO NA WYSTĘPOWANIE POWIKŁAŃ INFЕКCYJNYCH

U chorych nieleczonych oraz u pacjentów poddanych terapii chlorambucylem w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykosteroidami czynnikami etiologicznymi infekcji są najczęściej *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. Ciężkie infekcje bakteryjne oraz wirusowe występują rzadziej u pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii niż u pacjentów leczonych fludarabiną lub fludarabiną skojarzoną z chlorambucylem [45]. Chlorambucyl w monoterapii wykazuje znacznie mniejszą mielosupresyjność niż fludarabina i rzadziej prowadzi do neutropenii niż analogi puryn [13,42,45,53]. Chlorambucyl rzadziej wywołuje neutropenię i powoduje mniej powikłań infekcyjnych niż bendamustyna. W badaniu randomizowanym neutropenia występowała u 27% chorych leczonych bendamustyną i u 14% w grupie otrzymującej chlorambucyl [35]. W pracy nie podano jednak szczegółów o wpływie obydwu leków na występowanie infekcji i ich przebieg. W badaniu Fischer i wsp. łączne stosowanie rytuksymabu i bendamustyny u chorych z nawrotową lub oporną CLL, ciężką neutropenię opisywano u 23% pacjentów i infekcje III stopnia u 12,8% chorych. Nie zaobserwowano natomiast infekcji IV stopnia. [17]. Ciężkie infekcje w grupie chorych otrzymujących fludarabinę są częstsze niż u pacjentów przyjmujących chlorambucyl. Wykazano, że u chorych leczonych fludarabiną ryzyko wystąpienia infekcji jest większe w bardziej zaawansowanej chorobie i u wcześniej leczonych chorych [45].

Wprowadzenie nowych leków przeciwbiałaczkowych u chorych na CLL powoduje częstsze występowanie infekcji oportunistycznych, wcześniej rzadko stwierdzanych w tej grupie pacjentów [55]. U chorych leczonych analogami puryn obserwowano infekcje wywołane przez *Listeria*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, wirusy cytomegalii (CMV), *Herpes simplex* i *Varicella zoster*. Szerszy zakres infekcji wiązany jest z immunodepresyjnym działaniem analogów puryn zarówno na poziomie odporności komórkowej jak i humoralnej. Leki te powodują zaburzenia jakościowe i ilościowe limfocytów T i obniżenie liczby limfocytów B wkrótce po rozpoczęciu terapii. Znaczne i długotrwałe zmniejszenie liczby limfocytów CD4⁺ występuje w 2-3 miesiącu terapii. Mimo że liczba limfocytów wzrasta po około 3 miesiącach od zakończenia leczenia, zaburzenia jakościowe tych komórek utrzymują się jeszcze przez 1-2 lata. Odpowiedź hematologiczna i kliniczna na leczenie analogami puryn powoduje jednak zwiększoną aktywność makrofagów, a u niektórych chorych również zmniejszenie hipogamaglobulinemii. Z tego powodu infekcje częściej występują na początku leczenia, a ich częstość zmniejsza się po uzyskaniu remisji CLL.

Randomizowane badania przeprowadzone u wcześniej nieleczonych pacjentów wykazały, że chemioterapia złożona z cyklofosfamidem i fludarabiną (FC) jest bardziej aktywna w leczeniu CLL niż fludarabina w monoterapii. Toksyczność hematologiczna jest jednak również większa po stosowaniu FC. Nie zaobserwowano natomiast różnic w częstości występowania ciężkich infekcji w obydwu grupach chorych. Częste występowanie infekcji opisywano jednak u chorych leczonych FC w kolejnych liniach [16]. W tej grupie chorych neutropenia występowała w ponad 50% przypadków, a poważne infekcje obserwowano u ponad 48% chorych. Stwierdzono również infekcje wywołane patogenami atypowymi, takimi jak *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus* oraz CMV [46].

Infekcje stanowią również poważny problem u chorych leczonych przeciwciałami monoklonalnymi [63,65,67]. Podanie rytuksymabu skutkuje nagłym obniżeniem liczby limfocytów B, podczas gdy liczba limfocytów T pozostaje bez zmian. Limfocyty B osiągają prawidłowe stężenie w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia [66]. U pacjentów leczonych rytuksymabem, infekcje występowały rzadko, gdy przeciwciało podawano w monoterapii [44]. Dodanie rytuksymabu do standardowej chemioterapii FC (RFC) zwiększa skuteczność leczenia zarówno u wcześniej leczonych, jak i nieleczonych chorych [21,68]. Terapia RFC powoduje jednak wzrost ryzyka powikłań infekcyjnych w porównaniu z samą chemioterapią FC. Infekcje po zastosowaniu RFC opisywano u 1/3 pacjentów, lecz tylko u 3% pacjentów było to ciężkie zakażenie.

Alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym reagującym z antygenem CD52 obecnym na komórkach B, T i NK [62]. Przeciwciało to jest stosowane w leczeniu chorych na CLL zarówno pierwszej linii, jak i pacjentów z nawrotem choroby opornych na fludarabinę, złasz-

cza z obecnością delecji 17p. Terapia alemtuzumabem, mimo skuteczności, może prowadzić do poważnych powikłań infekcyjnych [15,46]. Znaczne zmniejszenie liczby limfocytów B i T występuje już po kilku dniach leczenia. Limfocyty B CD19⁺/CD5⁺, limfocyty T CD3⁺/CD4⁺ i CD3⁺/CD8⁺ oraz komórki NK osiągają znacznie niższe wartości po około 4 tygodniach terapii. Wzrost populacji limfocytów T obserwowano do 36 tygodni od zakończenia leczenia. Największe ryzyko powikłań infekcyjnych występuje w okresie największego niedoboru komórek T oraz po wystąpieniu granulocytopenii [34]. W randomizowanym badaniu porównującym alemtuzumab z chlorambucylem stosowanym w pierwszej linii leczenia większe ryzyko infekcji stwierdzono w grupie chorych otrzymujących alemtuzumab [29]. Największe ryzyko rozwinęcia się ciężkiej infekcji po zastosowaniu alemtuzumabu występuje u pacjentów ciężko przeleczonych lub opornych na fludarabinę [50]. U chorych tych częstość występowania infekcji może przekraczać 40% [57]. Alemtuzumab może być również stosowany z chemioterapią, zwłaszcza z fludarabiną (FluCam) [14,15]. W randomizowanych badaniach porównujących FluCam z samą fludarabiną u przeleczonych pacjentów, wykazano większą skuteczność immunochemioterapii w zakresie odsetka odpowiedzi, czasu do progresji i całkowitego przeżycia. Pacjenci po leczeniu FluCam mieli jednak częściej powikłania infekcyjne [15]. W badaniu tym stwierdzono, że ryzyko wszystkich infekcji jest większe w grupie chorych leczonych immunochemioterapią (41 vs. 35%), natomiast infekcje 3 i 4 stopnia występowały z porównywalną częstością. Alemtuzumab stosowano również jako terapię konsolidującą po leczeniu indukującym fludarabiną [38]. Badania przeprowadzone przez grupę CALGB wykazały jednak występowanie ciężkich infekcji po leczeniu konsolidującym alemtuzumabem. Wśród 57 leczonych pacjentów (u których uzyskano CR w wyniku wcześniejszego leczenia) opisano 5 zgonów spowodowanych infekcjami wirusowymi (w tym CMV) oraz *Listeria meningitidis*, *Legionella*, CMV i *Pneumocystis*. Najczęstszym powikłaniem u chorych leczonych alemtuzumabem jest reaktywacja CMV spowodowana niedoborami cytotoksycznych limfocytów T CD8⁺. Reaktywacja CMV występuje u 30-40% pacjentów, a objawowa infekcja u 15%, jeżeli alemtuzumab jest stosowany jako pierwsza linia leczenia. Reaktywację wirusa CMV stwierdza się częściej u przeleczonych chorych. W celu wczesnego rozpoczęcia leczenia infekcji CMV niezbędne jest monitorowanie wirerii oraz antygenemii wirusa podczas leczenia alemtuzumabem [2,29]. Leczenie alemtuzumabem powinno być połączone z profilaktyką *Pneumocystis*, przeciwgrzybiczą i przeciwwirusową.

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw innemu epitopowi cząstki CD20 na komórkach PBL niż rytuksymab [68]. Przeciwciało to wykazuje większą cytotoksyczność zależną od dopełniacza niż rytuksymab. Infekcje związane z terapią ofatumumabem występowały u 20% chorych leczonych tym przeciwciałem. Wśród infekcji 3 i 4 stopnia najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego [11,76].

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ

Nie ma jednolitych zasad profilaktyki przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej oraz przeciwgrzybiczej u chorych na CLL z wyjątkiem pacjentów leczonych alemtuzumabem [50]. U chorych leczonych alemtuzumabem zaleca się monitorowanie wirusa CMV jeden raz w tygodniu, a w przypadku stwierdzenia antygenemii CMV leczenie przeciwwirusowe gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem [49]. Według zaleceń NCCN chorzy na CLL z objawową infekcją wywołaną wirusem CMV lub reaktywacją wirusa CMV powinni być hospitalizowani i leczeni gancyklowirem przez co najmniej 2 tygodnie w dawce 5 mg/kg iv 2 razy dziennie lub walgancyklowirem 900 mg dwa razy dziennie [22]. U opornych chorych może być wskazane zastosowanie foskarnetu lub cydofowiru [78]. Profilaktyka zakażeń *Pneumocystis jirovecii* obejmuje podawanie kotrymoksazolu w dawce 960 mg co drugi dzień, minimum przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Według niektórych ekspertów zaleca się kontynuację kotrymoksazolu do czasu zwiększenia liczby limfocytów T CD4⁺ powyżej $0,2 \times 10^9/l$, lecz nie krócej niż 2 miesiące [3]. U pacjentów, u których wcześniej występowały infekcje herpes simplex lub herpes zoster należy stosować profilaktykę acyklowirem podczas leczenia fludarabiną lub alemtuzumabem i po zakończeniu terapii [44]. Proponowane dawki leków wahają się od 400 mg do 1600 mg/dobę przez przynajmniej 6 miesięcy od zakończenia terapii. Acyklowir należy stosować profilaktycznie w przypadku zwiększonego ryzyka reaktywacji wirusa Herpes, zwłaszcza u chorych leczonych analogami puryn lub alemtuzumabem i u pacjentów ciężko przeleczonych z nawrotowymi objawami choroby. Wacyklowir może być wskazany u chorych na CLL w profilaktyce reaktywacji CMV. Profilaktyka lamiwudyną również powinna być stosowana w przypadku zakażenia wirusem zapalenia wątroby B, przed rozpoczęciem leczenia przeciwbiałaczkowego, aby uzyskać maksymalną supresję wirusa. U chorych opornych na lamiwudynę należy rozważyć stosowanie adefowiru, entekawiru lub fenofowiru. Leczenia przeciwwirusowego nie stosuje się natomiast u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C.

Profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana u niektórych pacjentów otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab, u których występuje duże ryzyko infekcji. Najczęściej podaje się flukonazol, a w przypadku podejrzenia infekcji *Aspergillus* itrakonazol, wikonazol, posakonazol lub kaspofunginę [22].

Istnieje pogląd, że profilaktyczne stosowanie leków przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych nie jest celowe u chorych otrzymujących terapię pierwszej linii, w tym również immunochemioterapię zawierającą rytuksymab. Profilaktyka przeciwbakteryjna, przeciwwirusowa i przeciwgrzybicza może być jednak celowa u chorych otrzymujących kolejne linie skojarzonego leczenia rytuksymabem oraz u wszystkich chorych leczonych alemtuzumabem.

Profilaktyczne stosowanie dożylnych immunoglobulin wzbudza wiele kontrowersji [42]. Uważa się, że na podstawie dotychczasowych danych postępowanie takie nie powinno być rutynowe. Suplementacja immunoglobulinami powoduje zwiększenie stężenia IgG. Natomiast nie stwierdza się istotnego wzrostu stężenia innych klas immunoglobulin. Wykazano, że takie działanie zmniejsza tylko prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych infekcji bakteryjnych, natomiast nie zmniejsza się śmiertelność. Raanani i wsp. przeprowadzili metaanalizę dostępnych danych i randomizowanych badań i nie wykazali różnic w czasie przeżycia między chorymi na CLL i szpiczaka mnogiego otrzymujących dożylnie immunoglobuliny lub placebo [56]. Wykazano jednak zmniejszenie częstości poważnych infekcji u chorych otrzymujących poliklonalne immunoglobuliny. Poliklonalne immunoglobuliny wywoływały objawy niepożądane u niektórych chorych bezpośrednio związane z infuzją, takie jak gorączka, dreszcze, objawy anafilaksji i zaburzenia przewodnictwa pokarmowego. Stosunkowo rzadko jednak zaprzestawano dalszego stosowania tych preparatów [22]. Hamblin i wsp. zalecają stosowanie immunoglobulin u pacjentów, których stężenie IgG w surowicy wynosi mniej niż 300 mg/dl i którzy przeszli co najmniej dwie infekcje bakteryjne w ciągu 12 miesięcy [22]. Zalecana dawka to 500 mg/kg m.c. co 4 tygodnie. Obecnie przeważa pogląd, że u chorych na CLL z hipogammaglobulinemią można stosować dożylne immunoglobuliny, w dawce 0,5 g/kg jeden raz w miesiącu, aby zmniejszyć ryzyko infekcji.

PROFILAKTYCZNE SZCZEPIENIA PRZECIWINFEKCYJNE

Szczepienia mają istotne znaczenie w profilaktyce infekcji u chorych na CLL [23]. Zasady immunizacji w tej grupie pacjentów nie zostały jednak dotychczas ustalone. Nawet chorzy wcześniej nieleczeni, z prawidłowym poziomem immunoglobulin osiągają odpowiedź dopiero po wielokrotnym szczepieniu i na poziomie niższym niż u zdrowych ludzi [72]. Odpowiedzi na szczepienie były przeważnie słabe lub średnie. U około 50% pacjentów nie uzyskiwano odpowiedzi na szczepionki polisacharydowe.

Stosowanie leków immunosupresyjnych, zwłaszcza do 6 miesięcy przed szczepieniem, takich jak analogi puryn i przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, alemtuzumab) dodatkowo upośledza odpowiedź na szczepienia. Leczenie rytuksymabem, zwłaszcza z chemioterapią upośledza humoralną odpowiedź na szczepionki do sześciu miesięcy od zakończenia leczenia [4,74]. Opublikowane ostatnio badania wykazały, że żaden chory na chłoniaka leczony rytuksymabem i szczepiony monowalentną szczepionką przeciw grypie H1N1 do 6 miesięcy po leczeniu nie uzyskał odpowiedniego miana przeciwciał [77]. Dotychczas nie przeprowadzono podobnych badań u chorych leczonych alemtuzumabem. Mimo że nie ma formalnych wytycznych dotyczących szczepień u pacjentów z CLL szczepienie przeciw pneumokokom oraz sezonowe szczepienia przeciw grypie są zazwyczaj stosowane [43].

WNIOSKI

Infekcje są częstym powikłaniem CLL i najczęstszą przyczyną zgonu. Są one związane patogenetycznie z hipogammaglobulinemią, dysfunkcją komórek T i immunosupresyjnym działaniem leków przeciwbiałaczkowych. Częstość występowania infekcji i ich nasilenie są większe u chorych

w bardziej zaawansowanych stadiach leczenia i ciężko przeleczonych. U tych pacjentów należy stosować profilaktykę przeciwwirusową, przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczną. Należy również stosować szczepienie przeciw pneumokokom oraz sezonowe szczepienia przeciw grypie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alexandrescu D.T., Wiernik P.H.: Serum globulins as marker of immune restoration after treatment with high-dose rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Med. Oncol.*, 2008; 25: 309-314
- [2] Anderson L.A., Landgren O., Engels E.A.: Common community acquired infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2009; 147: 444-449
- [3] Baden L.R., Bensinger W., Angarone M., Casper C., Dubberke E.R., Freifeld A.G., Garzon R., Greene J.N., Greer J.P., Ito J.I., Karp J.E., Kaul D.R., King E., Mackler E., Marr K.A. i wsp.: Prevention and treatment of cancer-related infections. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2012; 10: 1412-1445
- [4] Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C., Zanardi E., Zupo S., Bruzzese A., Sertoli M.R., Balleari E., Racchi O., Messina M., Caltabiano G., Icardi G., Durando P., Marincola F.M., Boccardo F., Ferrarini M., Ansaldi F., De Maria A.: Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J. Immunol.*, 2011; 186: 6044-6055
- [5] Boughton B.J., Jackson N., Lim S., Smith N.: Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin. Lab. Haematol.*, 1995; 17: 75-80
- [6] Buggins A.G., Patten P.E., Richards J., Thomas N.S., Mufti G.J., Devereux S.: Tumor-derived IL-6 may contribute to the immunological defect in CLL. *Leukemia*, 2008; 22: 1084-1087
- [7] Capizzi T., Makari-Judson G., Steingart R., Mertens W.C.: Chronic diarrhea associated with persistent norovirus excretion in patients with chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *BMC Infect. Dis.*, 2011; 11: 131
- [8] Carson K.R., Bennett C.L.: Rituximab and progressive multi-focal leukoencephalopathy: the jury is deliberating. *Leuk. Lymphoma*, 2009; 50: 323-324
- [9] Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A., Habermann T.M., Focosi D., Seymour J.F., Laubach J., Bawn S.D., Gordon L.I., Winter J.N., Furman R.R., Vose J.M., Zelenetz A.D., Mamtani R., Raisch D.W. i wsp.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009; 113: 4834-4840
- [10] Casabonne D., Almeida J., Nieto W.G., Romero A., Fernández-Navarro P., Rodríguez-Caballero A., Muñoz-Criado S., Díaz M.G., Benavente Y., de Sanjosé S., Orfao A.; Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL: Common infectious agents and monoclonal B-cell lymphocytosis: a cross-sectional epidemiological study among healthy adults. *PLoS One*, 2012; 7: e52808
- [11] Coiffier B., Lepage S., Pedersen L.M., Gadeberg O., Fredriksen H., van Oers M.H., Wooldridge J., Kloczko J., Holowiecki J., Hellmann A., Walewski J., Flensburg M., Petersen J., Robak T.: Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*, 2008; 111: 1094-1100
- [12] D'Souza A., Wilson J., Mukherjee S., Jaimesimi I.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2010; 10: E1-E9
- [13] Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S., Stauch M., Bergmann M.A., Ritgen M., Kranzhöfer N., Rohrberg R., Söling U., Burkhard O., Westermann A., Goede V., Schweighofer C.D., Fischer K., Fink A.M. i wsp.: First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2009; 114: 3382-3391
- [14] Elter T., Borchmann P., Schulz H., Reiser M., Trelle S., Schnell R., Jensen M., Staib P., Schinköthe T., Stützer H., Rech J., Gramatzki M., Aulitzky W., Hasan I., Josting A., Hallek M., Engert A.: Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 7024-7031
- [15] Elter T., Gercheva-Kyuchukova L., Pylypenko H., Robak T., Jaksic B., Reichtman G., Kyrz-Krzemiński S., Vatutin M., Wu J., Sirard C., Hallek M., Engert A.: Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2011; 12: 1204-1213
- [16] Fischer K., Cramer P., Busch R., Stilgenbauer S., Bahlo J., Schweighofer C.D., Böttcher S., Staib P., Kiehl M., Eckart M.J., Kranz G., Goede V., Elter T., Bühler A., Winkler D., Kneba M., Döhner H., Eichhorst B.F., Hallek M., Wendtner C.M.: Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29: 3559-3566
- [17] Flinn I.W., Neuberg D.S., Grever M.R., Dewald G.W., Bennett J.M., Paietta E.M., Hussein M.A., Appelbaum F.R., Larson R.A., Moore D.F. Jr., Tallman M.S.: Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 793-798
- [18] Francis S., Karanth M., Pratt G., Starczynski J., Hooper L., Fegan C., Pepper C., Valcarcel D., Milligan D.W., Delgado J.: The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2006; 107: 1023-1033
- [19] Freeman J.A., Crassini K.R., Best O.G., Forsyth C.J., Mackinlay N.J., Han P., Stevenson W., Mulligan S.P.: Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2013; 54: 99-104
- [20] Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 2008; 111: 5446-5456
- [21] Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P.L., Caligaris-Cappio F., Seymour J.F. i wsp.: 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

- [22] Hamblin A.D., Hamblin T.J.: The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. Med. Bull.*, 2008; 87: 49-62
- [23] Hartkamp A., Mulder A.H., Rijkers G.T., van Velzen-Blad H., Biesma D.H.: Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*, 2001; 19: 1671-1677
- [24] Hayat M.J., Howlader N., Reichman M.E., Edwards B.K.: Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*, 2007; 12: 20-37
- [25] Heath M.E., Cheson B.D.: Defective complement activity in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 1985; 19: 63-73
- [26] Hensel M., Kornacker M., Yammeni S., Egerer G., Ho A.D.: Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2003; 122: 600-606
- [27] Hensel M., Zoz M., Giesecke C., Benner A., Neben K., Jauch A., Stilgenbauer S., Ho A.D., Krämer A.: High rate of centrosome aberrations and correlation with proliferative activity in patients with untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int. J. Cancer*, 2007; 121: 978-983
- [28] Hillmen P., Cohen D.R., Cocks K., Pettitt A., Sayala H.A., Rawstron A.C., Kennedy D.B., Fegan C., Milligan D.W., Radford J., Mercieca J., Dearden C., Ezekwisi R., Smith A.F., Brown J., Booth G.A., Varghese A.M., Pocock C., NCRI CLL Sub-Group: A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2011; 152: 570-578
- [29] Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T., Jaksic B., Dmoszynska A., Wu J., Sirard C., Mayer J.: Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 5616-5623
- [30] Hoogeboom R., van Kessel K.P., Hochstenbach F., Wormhoudt T.A., Reinten R.J., Wagner K., Kater A.P., Guikema J.E., Bende R.J., van Noesel C.J.: A mutated B cell chronic lymphocytic leukemia subset that recognizes and responds to fungi. *J. Exp. Med.*, 2013; 210: 59-70
- [31] Issa N.C., Baden L.R.: Current issues in vaccines for adult patients with hematologic malignancies. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2012; 10: 1447-1454
- [32] Itälä M., Helenius H., Nikoskelainen J., Remes K.: Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur. J. Haematol.*, 1992; 48: 266-270
- [33] Itälä M., Vainio O., Remes K.: Functional abnormalities in granulocytes predict susceptibility to bacterial infections in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. J. Haematol.*, 1996; 57: 46-53
- [34] Keating M.J., Flinn I., Jain V., Binet J.L., Hillmen P., Byrd J., Albitar M., Brettman L., Santabarbara P., Wacker B., Rai K.R.: Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002; 99: 3554-3561
- [35] Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A., Liberati A., Loscertales J., Herbrecht R., Juliusson G., Postner G., Gercheva L., Goranov S., Becker M., Fricke H.J., Huguet F., Del Giudice I., Klein P., Tremmel L., Merkle K., Montillo M.: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 4378-4384
- [36] Lamanna N.: Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, 2012; 7: 21-25
- [37] Landgren O., Rapkin J.S., Caporaso N.E., Mellemkjaer L., Gridley G., Goldin L.R., Engels E.A.: Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007; 109: 2198-2201
- [38] Lin T.S., Donohue K.A., Byrd J.C., Lucas M.S., Hoke E.E., Bengtson E.M., Rai K.R., Atkins J.N., Link B.K., Larson R.A.: Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 4500-4506
- [39] Melchardt T., Weiss L., Greil R., Egle A.: Viral infections and their management in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2013 (w druku)
- [40] Molica S.: Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk. Lymphoma*, 1994; 13: 203-214
- [41] Moreira J., Rabe K.G., Cerhan J.R., Kay N.E., Wilson J.W., Call T.G., Leis J.F., Jelinek D.F., Schwager S.M., Bowen D.A., Hanson C.A., Slager S.L., Shanafelt T.D.: Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia*, 2013; 27: 136-141
- [42] Morrison V.A.: Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009; 9: 365-370
- [43] Morrison V.A.: Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2010; 23: 145-153
- [44] Morrison V.A.: Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2007; 2007: 332-338
- [45] Morrison V.A., Rai K.R., Peterson B.L., Kolitz J.E., Elias L., Appelbaum F.R., Hines J.D., Shepherd L., Martell R.E., Larson R.A., Schiffer C.A.: Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 3611-3621
- [46] Nosari A.: Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2012; 4: e2012070
- [47] Nosari A., Tedeschi A., Ricci F., Montillo M.: Characteristics and stage of the underlying diseases could determine the risk of opportunistic infections in patients receiving alemtuzumab. *Haematologica*, 2008; 93: 30-31
- [48] O'Brien S., Ravandi F., Riehl T., Wierda W., Huang X., Tarrand J., O'Neal B., Kantarjian H., Keating M.: Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood*, 2008; 111: 1816-1819
- [49] O'Brien S.M., Keating M.J., Mocarski E.S.: Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2006; 7: 125-130
- [50] Oscier D., Dearden C., Erem E., Fegan C., Follows G., Hillmen P., Illidge T., Matutes E., Milligan D.W., Pettitt A., Schuh A., Wimperis J., British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2012; 159: 541-564
- [51] Pagano L., Caira M., Candoni A., Offidani M., Fianchi L., Martino B., Pastore D., Picardi M., Bonini A., Chierichini A., Fanci R., Caramatti C., Invernizzi R., Mattei D., Mitra M.E. i wsp.: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006; 91: 1068-1075
- [52] Pagano L., Caira M., Rossi G., Tumbarello M., Fanci R., Garzia M.G., Vianelli N., Filardi N., De Fabritiis P., Beltrame A., Musso M., Piccin A., Cuneo A., Cattaneo C., Aloisi T. i wsp.: A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann. Hematol.*, 2012; 91: 767-774
- [53] Perkins J.G., Flynn J.M., Howard R.S., Byrd J.C.: Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: impli-

cations for clinical trials in this patient population. *Cancer*, 2002; 94: 2033-2039

[54] Platsoucas C.D., Galinski M., Kempin S., Reich L., Clarkson B., Good R.A.: Abnormal T lymphocyte subpopulations in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia: an analysis by monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 1982; 129: 2305-2312

[55] Pourgheysari B., Khan N., Best D., Bruton R., Nayak L., Moss P.A.: The cytomegalovirus-specific CD4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+ T-cell repertoire. *J. Virol.*, 2007; 81: 7759-7765

[56] Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., Ben-Bassat I., Leibovici L., Shpilberg O.: Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma*, 2009; 50: 764-772

[57] Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J., Cooper M.R., Mitchell B.S., Stadtmauer E.A., Santabarbara P., Wacker B., Brettman L.: Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 3891-3897

[58] Ravandi F., O'Brien S.: Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006; 55: 197-209

[59] Ravandi F., Verma A., Ridgeway J., Pursell K.: Chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) occurring with human immunodeficiency virus (HIV) infection: implications. *Leuk. Res.*, 2003; 27: 853-857

[60] Riches J.C., Davies J.K., McClanahan F., Fatah R., Iqbal S., Agrawal S., Ramsay A.G., Gribben J.G.: T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood*, 2013; 121: 1612-1621

[61] Riches J.C., Ramsay A.G., Gribben J.G.: Immune dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: the role for immunotherapy. *Curr. Pharm. Des.*, 2012; 18: 3389-3398

[62] Robak T.: Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2008; 8: 1033-1051

[63] Robak T.: Emerging monoclonal antibodies and related agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol.*, 2013; 9: 69-91

[64] Robak T.: Ofatumumab, a human monoclonal antibody for lymphoid malignancies and autoimmune disorders. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2008; 10: 294-309

[65] Robak T.: Przeciwciała monoklonalne w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Acta Haematol. Pol.*, 2012; 43: 99-106

[66] Robak T.: Rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2012; 12: 503-515

[67] Robak T.: Treatment of refractory and relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol. Pol.*, 2009; 40: 181-188

[68] Robak T., Dmoszynska A., Solal-Céligny P., Warzocha K., Loscertales J., Catalano J., Afanasiev B.V., Larratt L., Geisler C.H., Montillo M., Zyuzgin I., Ganly P.S., Dartigeas C., Rosta A., Maurer J., Mendila M., Saville M.W., Valente N., Wenger M.K., Moiseev S.I.: Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 1756-1765

[69] Robak T., Jamrozik K., Robak P.: Current and emerging treatments for chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*, 2009; 69: 2415-2449

[70] SEER. Chronic Lymphocytic Leukemia. Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (02.07.2011)

[71] Siegel R., DeSantis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T., Cooper D., Gansler T., Lerro C., Fedewa S., Lin C., Leach C., Cannady R.S., Cho H., Scoppa S., Hachey M., Kirch R., Jemal A., Ward E. i wsp.: Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2012; 62: 220-241

[72] Sinisalo M., Aittoniemi J., Kälhly H., Vilpo J.: Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2003; 44: 649-652

[73] Svensson T., Höglund M., Cherif H.: Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2013 (w druku)

[74] Takata T., Suzumiya J., Ishikawa T., Takamatsu Y., Ikematsu H., Tamura K.: Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J. Clin. Exp. Hematop.*, 2009; 49: 9-13

[75] Tsai H.T., Caporaso N.E., Kyle R.A., Katzmman J.A., Dispenzieri A., Hayes R.B., Marti G.E., Albitar M., Ghia P., Rajkumar S.V., Landgren O.: Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood*, 2009; 114: 4928-4932

[76] Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., Stilgenbauer S., Williams C.D., Hellmann A., Robak T., Furman R.R., Hillmen P., Trneny M., Dyer M.J., Padmanabhan S., Piotrowska M., Kozak T., Chan G., Davis R., Losic N., Wilms J., Russell C.A., Osterborg A.: Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 1749-1755

[77] Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O., Tierens A., Waalen K., Nordøy T., Dudman S., Kilander A., Wader K.F., Ostenstad B., Ekanger R., Meyer P., Kolstad A.: Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*, 2011; 118: 6769-6771

[78] Zelenetz A.D., Wierda W.G., Abramson J.S., Advani R.H., Andreadis C.B., Bartlett N., Bellam N., Byrd J.C., Czuczman M.S., Fayad L., Glenn M.J., Gockerman J.P., Gordon L.I., Harris N.L., Hoppe R.T. i wsp.: Non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2012. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2012; 10: 1487-1498

[79] Zenz T.: Exhausting T cells in CLL. *Blood*, 2013; 121: 1485-1486

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.