Інфузійна замісна терапія внутрішньовенним IgG при гіпогаммаглобулінемії після терапії анти-CD20 моноклональним антитілом у пацієнтів із негоджкінськими злоякісними лімфомами

Савченко Я.Б.¹, Гусєва С.А.²

¹ Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, м. Київ, Україна

² Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Мета. Визначення ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів із негоджкінськими злоякісними лімфомами (НЗЛ), які отримували анти-CD20 моноклональну терапію, та з'ясування ефективності замісної внутрішньовенної терапії імуноглобуліном G (IgG).

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз даних 37 хворих на НЗЛ, які перебували на лікуванні в клініці гематології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» із січня по грудень 2019 р. Статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням комп'ютерних програм

Microsoft Office Excel (2007) та пакета статистичної обробки Statistica 6.0 із застосуванням процедури 2×2 Tables (YI/VI/Phil, McNemar, Fisher Exact) модуля Nonparametric Statistics, що використовує аналіз чотириклітинної таблиці кон'югації.

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнтів – 56,5±1,4 року; 12 (32,43 %) учасників – жіночої статі. Вихідні рівні IgG перед проведенням анти-CD20 моноклональної терапії не визначали в 17 (45,94 %) пацієнтів. У 20 (54,05 %) обстежуваних осіб, яким виконано дослідження щодо рівнів IgG до початку терапії, виявлено гіпогаммаглобулінемію.

Після застосування анти-CD20 моноклональної терапії гіпогаммаглобулінемія посилювалася. Спостерігалось зростання ризику тяжких інфекцій після терапії анти-CD20 (із 16,9 до 40,7 %; $p < 0,001$). При аналізі виживання пацієнтів протягом 6 місяців від початку терапії виявлено підвищену смертність, яка була пов'язана зі збільшенням вікових показників (коефіцієнт ризику (КР) 1,05; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,00-1,02; $p < 0,005$), чоловічою статтю (КР 1,12; 95 % ДІ 1,01-1,18; $p < 0,005$), тяжкими інфекційними ускладненнями (КР 5,18; 95 % ДІ 3,16-4,72; $p < 0,001$). Усього 10 (27,02 %) пацієнтів отримали замісну терапію IgG після застосування анти-CD20 моноклональної терапії. Серед цих пацієнтів

вища кумулятивна доза замісної імуноглобулінотерапії була пов'язана зі зниженням ризику серйозних інфекційних ускладнень (КР 1,00; 95 % ДІ 0,98-1,02; $p < 0,005$).

Висновки. Моніторинг рівня IgG як до, так і після анти-CD20 терапії може сприяти більш ранньому встановленню ризику розвитку тяжкої інфекції та виявленню пацієнтів, яким показана замісна терапія IgG, що, своєю чергою, здатне забезпечити зниження рівнів інфекційних ускладнень і смертності.

Ключові слова: анти-CD20 моноклональна терапія, гіпогаммаглобулінемія, IgG, тяжкі інфекційні ускладнення, замісна терапія.

Infusion intravenous IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after anti-CD20 monoclonal antibodies at patients with non-hodgkin's malignant lymphomas

Savchenko Ya.B.¹, Guseva S.A.²

¹ National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Objective. Determining the risk of infectious complications in patients with non-hodgkin's lymphomas (NML) who received anti-CD20 monoclonal therapy and the effectiveness of intravenous immunoglobulin G (IgG) replacement therapy.

Materials and methods. A prospective analysis of data of 37 persons with NML who were treated in the hematology clinic of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" from January to December 2019. Statistical data processing was performed using computer programs Microsoft Office Excel (2007) and statistical processing package Statistica 6.0 using the procedure 2x2 Tables (YI/VI/Phil, McNemar, Fisher Exact) module Nonparametric Statistics, which uses the analysis of a four-cell conjugation table.

Results and discussion. The mean age of patients was 56.5±1.4 years; 12 (32.43 %) were female patients. Baseline IgG levels before anti-CD20 monoclonal therapy were not determined in 17 (45.94 %) patients. Hypogammaglobulinemia was detected in 20 (54.05 %) subjects who were tested for IgG levels prior to anti-CD20 therapy. After administration of anti-CD20 monoclonal therapy, hypogammaglobulinemia

worsened. There was an increase in severe infections after anti-CD20 therapy (from 9.4 to 40.7 %; $p < 0,001$). An analysis of patient survival within 6 months of starting anti-CD20 monoclonal therapy revealed an increased mortality associated with an increase in age (hazard ratio (HR) 1.05; 95 % confidence interval (CI) 1.00-1.02; $p < 0.005$), male (HR 1.12; 95 % CI 1.01-1.18; $p < 0.005$), severe infectious complications (HR 5.18; 95 % CI 3.16-4.72; $p < 0.001$). Only 10 (27.02 %) patients received IgG replacement therapy after anti-CD20 monoclonal therapy. Among these patients, a higher cumulative dose of immunoglobulin replacement therapy was associated with a reduced risk of serious infectious complications (HR 1.00; 95 % CI 0.98-1.02; $p < 0.005$).

Conclusions. Monitoring of IgG levels both before and after rituximab therapy may allow for earlier identification of risk for developing significant infection and identify patients who may benefit from IgG replacement, which may in turn help to avoid excess morbidity and mortality.

Key words: anti-CD20 monoclonal therapy, hypogammaglobulinemia, IgG, severe infectious complications, replacement therapy.