

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-145-153

Актуальность и методы коррекции вторичной гипогаммаглобулинемии в клинической практике

Д.Н. Балашов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Современные протоколы терапии многих онкологических, гематологических и некоторых наследственных заболеваний могут приводить к развитию тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемии. В частности, причиной ее нередко становятся терапия моноклональными антителами к В-клеткам (ритуксимаб, белимумаб, инотузумаб) и ингибиторами тирозинкиназ (иматиниб, дезатиниб), а также применение целого ряда иммуносупрессивных и химиотерапевтических агентов (глюкокортикостероидов, азатиоприна, циклофосфамида и др.). При хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе причиной гипогаммаглобулинемии может быть не только специфическая терапия, но и некоторые особенности самих заболеваний. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также приводит к развитию тяжелой и длительной гипогаммаглобулинемии. Это ассоциировано как с проводимой интенсивной иммуно-/миелоаблативной терапией, так и с особенностями иммунологической реконституции после проведенного лечения. Современные препараты внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) обладают широким репертуаром патоген-специфической активности при достаточно высоком профиле безопасности и являются неотъемлемой частью сопроводительной терапии пациентов с вторичной гипогаммаглобулинемией. В работе представлен обзор литературных данных о применении ВВИГ в различных клинических ситуациях, а также несколько клинических примеров из собственного опыта.

Ключевые слова: вторичная гипогаммаглобулинемия, внутривенные иммуноглобулины, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, заместительная терапия

Балашов Д.Н. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 145–153.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-145-153

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 23.07.2019

Принята к печати 29.08.2019

Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич,
д-р мед. наук, заведующий отде-
лением трансплантации гемопо-
этических стволовых клеток № 2,
врач-гематолог, НМИЦ детской
гематологии, онкологии и имму-
нологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: bala8@yandex.ru

Relevance and management of secondary hypogammaglobulinemia in clinical practice

D.N. Balashov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Advance protocols for the treatment most of oncology, hematology and some inherited disorders may lead to development severe secondary hypogammaglobulinaemia. Particularly, it is often caused by therapy with monoclonal antibodies binding B-cells (such as rituximab, belimumab, inotuzumab), therapy with inhibitors of tyrosine-kinase (imatinib, dasatinib), as well as applying a variety of immunosuppressive and chemotherapy agents (steroids, azathioprine, cyclophosphamide etc.). It should be noted, that chronic lymphoid leukemia and multiple myeloma could be complicated with hypogammaglobulinaemia, not only because of specific therapy, but also as features of the diseases. Hematopoietic stem cells transplantation can also lead to development severe and prolonged hypogammaglobulinaemia. This is associated with intensive immune/myeloablative therapy, as well as with immunologic reconstitution after transplantation. Modern intravenous immunoglobulins (IVIg) have a wide repertoire of pathogen-specific activity with high safety profile and constitute essential part of therapy patients with secondary hypogammaglobulinaemia. The paper presents literature review of IVIg usage in various clinical situations, as well as several clinical examples of personal experience.

Key words: secondary hypogammaglobulinemia, intravenous immunoglobulin, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation, replacement therapy

Balashov D.N. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (3): 145–153.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-145-153

© 2019 by NMRC PHOI

Received 23.07.2019

Accepted 29.08.2019

Correspondence:

Dmitri N. Balashov, PhD, Head
of Hematopoietic Stem Cell
Transplantation Department #2,
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: bala8@yandex.ru

Гипогаммаглобулинемия – один из хорошо известных факторов риска развития инфекции. В 1951 году заместительная терапия препаратом иммуноглобулинов была впервые использована *Огденом Брутоном* с заместительной целью у пациента с агаммаглобулинемией; в течение почти 70 лет такая терапия широко применяется у паци-

ентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) [1]. Именно в этой группе пациентов связь между уровнем IgG и риском развития инфекций описана неоднократно [2, 3]. Однако, помимо ПИД, существует ряд клинических ситуаций, при которых тяжелая гипогаммаглобулинемия становится серьезной проблемой, ассоциированной либо с особенностями

основного заболевания, либо является следствием проведенного лечения. В таких ситуациях речь идет о вторичных иммунодефицитах (ВИД), причем их количество на современном этапе развития медицины существенно превышает число пациентов с ПИД.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). Инфекционные осложнения – причина почти 50% летальных исходов, ассоциированных с ХЛЛ [4]. Этиология этой проблемы мультифакторная и связана как с иммунным дефектом, ассоциированным с заболеванием, так и с проводимой химиотерапией или иммунотерапией [5]. Гипогаммаглобулинемия в этой группе пациентов – самый распространенный иммунный дефект (20–70% случаев), который часто коррелирует с продолжительностью и тяжестью заболевания [6] и обычно необратим даже у пациентов, достигших полной ремиссии.

Основные рандомизированные исследования, направленные на оценку эффективности заместительных трансфузий препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у пациентов с ХЛЛ, выполнены 20–30 лет назад. Недавний анализ полученных ранее результатов, свидетельствует о том, что использование ВВИГ оправдано у пациентов с ХЛЛ, осложненным гипогаммаглобулинемией, с рецидивирующими инфекциями. Так, ВВИГ достоверно снижал количество инфекционных эпизодов, уменьшал потребность в антибактериальных препаратах, значительно редуцировал количество дней госпитализации [7]. Однако показатель выживаемости не отличался в исследовательской и контрольной группах. В связи с этим сформулированы следующие рекомендации по проведению заместительной терапии ВВИГ у пациентов с ХЛЛ: наличие рецидивирующих инфекций является аргументом для использования ВВИГ при уровне IgG в сыворотке крови < 500 мг/дл; режим дозирования предполагает назначение ВВИГ в дозе 400 мг/кг, 1 раз в 3–4 нед., для достижения уровня IgG 600–800 мг/дл [4, 8]. Существует мнение о том, что не только скрининг уровня IgG, но и верификация уровней отдельных субклассов IgG может дать ответ на вопрос о риске развития тех или иных инфекционных осложнений [9].

Множественная миелома (ММ). Инфекции – причина заболеваемости и наиболее частая причина смертности пациентов с ММ [10]. Кроме того, следует учитывать, что новые терапевтические опции ведут к трансформации ММ в хроническое состояние, а значит, к периодическим рецидивам и необходимости проведения специфической терапии, увеличивая кумулятивный иммуносупрессивный профиль, а соответственно и риск инфекций. Частота и тяжесть инфекционных эпизодов различна в разных фазах заболевания ММ: они выше в активной фазе и в первые месяцы индукционной терапии [11]. На ранних

стадиях ММ чаще отмечают инфекции респираторного тракта, в том числе *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, предполагающие роль гипогаммаглобулинемии в их патогенезе. Так же как при ХЛЛ, существуют только несколько исследований, в которых изучали роль заместительной терапии ВВИГ у пациентов. *H.M. Chapel и соавт.* [12] в 1994 году продемонстрировали протективную роль ВВИГ против тяжелых жизнеугрожающих инфекций, а также снижение риска повторных инфекций у 82 пациентов с ММ в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Аналогичные результаты опубликованы в двух других исследованиях [7].

Ятрогенная гипогаммаглобулинемия. Причиной вторичного ВИД нередко становятся терапия моноклональными антителами к В-клеткам (ритуксимаб, белимумаб, инотузумаб), терапия ингибиторами тирозинкиназ (иматиниб, дезатиниб), а также применение целого ряда иммуносупрессивных и химиотерапевтических агентов (глюкокортикостероидов, азатиоприна, циклофосфамида и др.).

Ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20, – один из наиболее используемых препаратов, приводящих к ятрогенной гипогаммаглобулинемии. Его активно используют для лечения многих опухолевых заболеваний, а также рефрактерных и плохо контролируемых аутоиммунных или воспалительных заболеваний. Удаление CD20-экспрессирующих клеточных популяций приводит к дисрегуляции иммунного гомеостаза [13, 14]. Гипогаммаглобулинемия – наиболее частое последствие этого процесса [15–20]. *T. Kelesidis и соавт.* [21] опубликовали данные о влиянии ритуксимаба на развитие гипогаммаглобулинемии, в частности, продемонстрировано, что риск развития у пациентов данного осложнения был выше при онкологических заболеваниях, чем при аутоиммунных патологиях. Однако авторы признают неоднозначность такого анализа в связи с целым рядом сопутствующих факторов, которые мешают объективному сравнению (химиотерапия, нейтропения, сопутствующие осложнения и др.). При гематологических заболеваниях частота ритуксимаб-индуцированной гипогаммаглобулинемии колеблется от 15 до 40% [22]. В ряде исследований продемонстрировано, что принадлежность к женскому полу, использование флударабина и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это значимые дополнительные факторы риска [23–25]. Существует также гипотеза о том, что риск развития гипогаммаглобулинемии и инфекций, по-видимому, связан с некоторыми аутоиммунными осложнениями. Например, пациенты с ревматоидным артритом или иммунной тромбоцитопенией хорошо переносят лечение без значительного риска инфекций и гипогаммаглобулинемии [26–28].

Одна из важных составляющих мониторинга и контроля тяжести ВИД, индуцированного ритуксимабом, – оценка уровня IgG перед его использованием и на протяжении как минимум 6 мес. после введения последней дозы. Более длительный период наблюдения целесообразен у пациентов с низким уровнем иммуноглобулинов до начала терапии ритуксимабом, а также при наличии у пациента дополнительных факторов риска.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. ТГСК – неотъемлемая часть современных протоколов терапии широкого спектра гематологических, онкологических и наследственных патологий. Вне зависимости от особенностей основного заболевания проведение ТГСК всегда сопровождается развитием ВИД, обусловленного проведением интенсивной подготовительной иммуно-/миелоаблативной терапии (кондиционирования), а также посттрансплантационной иммуносупрессией и особенностями реконституции иммунной системы после проведенного лечения. Именно поэтому инфекционные осложнения – одна из важнейших причин высокого уровня заболеваемости и смертности после ТГСК.

Помимо эрадикации опухолевых клеток у пациентов со злокачественными новообразованиями, задачи стандартного кондиционирования включают удаление плюрипотентных гемопоэтических предшественников для создания «вакантных пространств» в костном мозге и внекостномозговых депо для приживления донорских клеток, а также иммуноаблативную терапию, необходимую для предотвращения острого отторжения трансплантата. Именно поэтому одним из эффектов кондиционирования является деплеция лимфоцитов и долгоживущих плазматических клеток, играющих первоочередную роль в создании клеточного и гуморального иммунологического барьера. Регенерация этих популяций клеток занимает довольно длительное время, что усугубляет и пролонгирует период ВИД, определяя иммунологическую некомпетентность пациента.

Отдельные субпопуляции лимфоцитов восстанавливаются достаточно долго. В первую очередь происходит восстановление механизмов врожденного иммунитета, затем запускаются механизмы реконституции адаптивного ответа – этот процесс может продолжаться от 6–12 мес. до нескольких лет, особенно если речь идет о необходимости длительной профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Относительное содержание В-лимфоцитов восстанавливается приблизительно через 3 мес., однако нормальное абсолютное их количество, как правило, определяется только через 6–12 мес. после ТГСК [29–31]. Большинство В-клеток при этом представлено в основном наивными субпопуляция-

ми; восстановление В-клеток «памяти» происходит существенно позже [32, 33]. В первые месяцы после трансплантации В-лимфоциты характеризуются низкими пролиферативным и дифференцировочным ответами на антигенспецифические факторы, что свидетельствует об их функциональной незрелости [34]. На восстановление их потенциала уходит от нескольких месяцев до нескольких лет [35, 36]. В-лимфоциты с переключаемым изотипом, способные продуцировать IgG, появляются лишь через 3–6 мес. после ТГСК, однако синтез специфических IgG может быть отсрочен до 1–2 лет после трансплантации [29, 31]. Динамика восстановления подклассов IgG различна: уровни IgG1 и IgG3 нормализуются в течение первого года после ТГСК, а восстановление IgG2 и IgG4 отсрочено до 1,5–2 лет [37]. Именно пролонгированным дефицитом IgG2 можно объяснить восприимчивость реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) к поздним бактериальным инфекциям. Дефицит выработки иммуноглобулинов еще более выражен у пациентов с РТПХ и пациентов, получавших антилимфоцитарный глобулин или анти-CD52 моноклональные антитела в кондиционировании [31, 38]. Функциональная незрелость донорских лимфоцитов и значительное снижение синтеза иммуноглобулинов лежат в основе нарушения иммунного ответа против вирусов и некоторых представителей бактериальной флоры.

Реконституция Т-клеток после ТГСК имеет двухфазную последовательность. В первой, тимус-независимой фазе, происходит антиген-стимулированная периферическая экспансия Т-лимфоцитов, трансфузированных пациенту с трансплантатом, соответственно, репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR) в этой популяции ограничен. Удаление Т-лимфоцитов из трансплантата, что нередко используется при альтернативной ТГСК, лишает пациента шанса на тимус-независимую фазу иммунореконституции. Во второй, тимус-зависимой фазе, происходит экспансия наивных Т-клеток из донорских стволовых клеток, что приводит к появлению широкого репертуара TCR [39, 40]. К сожалению, в связи с ТГСК-обусловленным нарушением тимопоэза процесс тимус-зависимой реконституции может оставаться неполноценным в течение многих лет [39]. Нарушение реконституции Т-клеточного звена иммунитета, безусловно, влияет на способность В-клеток расширять репертуар специфических иммуноглобулинов, поэтому даже нормализацию уровня IgG в крови у пациента до появления способности к воспроизводству наивного пула Т-клеток нельзя считать полноценным восстановлением иммунного потенциала и исключать необходимость проведения заместительных трансфузий препаратов ВВИГ.

Таким образом, реципиент ГСК – один из классических примеров пациента с тяжелым ВИД и гипо-

гаммаглобулинемией; потребность в применении препаратов поливалентных ВВИГ у такого пациента обоснована, особенно в первые месяцы после ТГСК. Тем не менее результаты исследований, направленных на изучение эффективности ВВИГ в этой когорте, не всегда выглядят однозначно и часто становятся предметом дискуссии. В ранних работах профилактическое введение поливалентного ВВИГ было практически убиквитарным, этой стратегии придерживалось большинство трансплантационных центров. Результаты отдельных клинических исследований демонстрировали снижение частоты инфекционных осложнений, а также уменьшение риска появления интерстициальных пневмоний и частоты развития острой РТПХ; некоторые исследовательские группы показали также увеличение общей выживаемости [41–45]. С течением времени подход к профилактическому введению ВВИГ изменился, предметом для обсуждения стали различные стратегические варианты их применения. Данная ситуация связана в первую очередь с изменением арсенала противомикробных препаратов, появлением новых диагностических и терапевтических опций, направленных на раннюю диагностику и терапию инфекций. В крупнейшем метаанализе результатов профилактического использования ВВИГ у пациентов после ТГСК, выполненном *P. Raanani* и соавт. [45], продемонстрировано отсутствие положительного влияния на общую летальность пациентов, инфекционную смертность, а также частоту развития РТПХ у пациентов с различными заболеваниями после ТГСК. Несмотря на высокую статистическую достоверность полученных данных, этот анализ имеет ряд спорных моментов. В частности, большинство включенных в исследование пациентов были трансплантированы от родственного HLA-совместимого донора, то есть имели потенциально лучший прогноз по сравнению с реципиентами альтернативного трансплантата. Кроме того, не учитывалась возможность модификации клеточных характеристик трансплантата с использованием развивающихся методов иммуномагнитной селекции либо с применением моноклональных антител (анти-CD20+, анти-CD52+ и др.), потенциально влияющих на глубину и длительность ВИД [46, 47]. С другой стороны, не был принят во внимание возраст трансплантированных пациентов, который также способен оказать влияние на кинетику восстановления иммунологической компетенции [48].

Важная роль препаратов ВВИГ в протоколах ТГСК по-прежнему декларируется различными руководствами, при этом остается ряд вопросов, требующих изучения с учетом современных подходов к ТГСК. С точки зрения полноты научной информации, наиболее изучена проблема использования ВВИГ

для профилактики цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Частота ЦМВ-ассоциированных осложнений у реципиентов ГСК достигает 10–15%, при этом вероятность неблагоприятных исходов при развитии тяжелых висцеральных проблем колеблется от 50 до 90% [49]. Впервые выводы об эффективности препаратов поливалентных иммуноглобулинов для профилактики ЦМВ-инфекции после родственной аллогенной ТГСК были сделаны *D.J. Winston* и соавт. [50, 51], которые продемонстрировали, что реактивация ЦМВ-инфекции реже встречалась в группе пациентов, получавших ВВИГ.

J. Graham-Pole и соавт. [52] также опубликовали статистически обоснованные результаты об эффективности ВВИГ в исследовании с участием 50 пациентов, 29 из которых получали ВВИГ с профилактической целью; в 21 случае ВВИГ не использовали. Помимо редукции частоты развития ЦМВ-инфекции, назначение поливалентного ВВИГ достоверно снижало риск всех форм тяжелых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, что в свою очередь приводило к увеличению общей выживаемости.

Результаты одного из крупных контролируемых рандомизированных исследований с включением 382 пациентов опубликовали *K. Sullivan* и соавт. [41]. В исследуемой группе ВВИГ назначали в дозе 500 мг/кг, еженедельно, до +90-го дня, затем ежемесячно, до +360-го дня после ТГСК; в контрольной группе препараты ВВИГ не использовали. Были получены статистически подтвержденные данные о снижении частоты развития ЦМВ-пневмоний в группе пациентов с ВВИГ по сравнению с контрольной группой (13 и 22% соответственно; $p = 0,021$). Интересно, что частота развития грамнегативного сепсиса и локальных инфекций в исследуемой группе также оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако в 2001 году *C. Cordonnier* и соавт. [53] не удалось воспроизвести аналогичные результаты в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании в группе из 179 пациентов после родственной ТГСК.

Одно из последних исследований, ориентированных на изучение эффективности ВВИГ для профилактики ЦМВ-инфекции после ТГСК, опубликовано *G. Goldstein* и соавт. [54]. Рандомизацию проводили в группе пациентов, получающих препараты ВВИГ в дозе 500 мг/кг, 1 раз в нед. до +100-го дня; затем 1 раз в мес. до +360-го дня без оценки уровня IgG в сыворотке крови, а также в контрольной группе, где препараты ВВИГ назначали только при снижении уровня IgG < 700 мг/дл. Кумулятивная вероятность ЦМВ-инфекции через год после трансплантации оказалась достоверно ниже у пациентов, получавших ВВИГ регулярно без контроля уровня IgG (44,4 и 13,4% соответственно; $p = 0,001$)

Так как ЦМВ-пневмония – одно из наиболее грозных вирусных осложнений у реципиентов ГСК, применение высоких доз ВВИГ в составе комплексной терапии не для профилактики, а для лечения данного осложнения можно считать одним из наиболее обоснованных показаний. В работах *P. Ljungman* и соавт. [55], *E. Gluckman* и соавт. [49] были получены данные об увеличении выживаемости пациентов с ЦМВ-пневмонией при использовании ВВИГ совместно с противовирусными препаратами, в том числе впервые продемонстрирована эффективность ВВИГ в дозах, достигающих 2–3 г/кг [49].

В целом проблема профилактики и лечения большинства вирусных инфекций после ТГСК чрезвычайно серьезна. Панель противовирусных препаратов ограничена сегодня в первую очередь специфическими противогерпетическими вирусостатиками. Широкий спектр вирусных инфекций, представляющих потенциальную опасность для пациента после ТГСК, диктует необходимость принятия альтернативных мер для их профилактики и лечения.

Некоторые респираторные вирусы также являются одной из частых причин тяжелых осложнений и летальности после ТГСК [56]. Среди них особого внимания заслуживают респираторно-синцициальный вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа и гриппа, которые становятся причиной жизнеугрожающих и даже фатальных поражений легких после ТГСК. Несмотря на то что частота их встречаемости невысока, летальность от пневмоний, ассоциированных с этими вирусами, достигает 45% [56]. К числу тяжелых инфекций, играющих важную роль в заболеваемости пациентов после ТГСК, относят также аденовирус (с широким диапазоном висцеральной патологии), парвовирус (нередкая причина тяжелых дисфункций трансплантата) и широкую панель вирусов кишечной группы (триггеров развития интерстициальной формы острой РТПХ).

Профилактика и лечение инфекционных осложнений – это не единственная мишень для поливалентных ВВИГ после ТГСК. Их иммуномодулирующий эффект, в частности, снижение риска возникновения тяжелой РТПХ, анализировали в нескольких клинических исследованиях. По данным *K. Sullivan* и соавт. [41], назначение препаратов ВВИГ приводило к снижению вероятности развития тяжелой острой РТПХ с 51 до 34% ($p = 0,0051$), а также уменьшало летальность, ассоциированную с трансплантацией ($p = 0,023$) после HLA-идентичной ТГСК. *C. Cordonnier* и соавт. [53] опубликовали данные об эффективности влияния различных доз ВВИГ на контроль РТПХ. В группах пациентов, получавших ВВИГ в дозах 50; 250 и 500 мг/кг, наименьшая вероятность развития острой РТПХ (≥ 2 -й стадии) была зарегистрирована при максимальной дозе препарата у пациентов,

трансплантированных от HLA-совместимого сиблинга. Однако преимуществ по показателю общей выживаемости не продемонстрировано, в первую очередь в связи с более высокой частотой веноокклюзионной болезни у пациентов, получавших высокие дозы препарата.

Несмотря на то, что рекомендации по профилактическому применению ВВИГ базируются на результатах исследований, проведенных более 15–20 лет назад, их актуальность по-прежнему высока. Согласно стандартным подходам использование препаратов поливалентных ВВИГ необходимо как для контроля инфекций, так и для профилактики РТПХ после ТГСК, включая иммуномодулирующий эффект. Стандарты использования ВВИГ предполагают дозы, не превышающие 500 мг/кг, 1–2 раза в нед. на протяжении первых 3 мес., затем 1 раз в нед., ежемесячно, до 360-го дня после ТГСК [57].

Не следует забывать, что фармакокинетика препаратов ВВИГ у пациентов после ТГСК и пациентов других групп может отличаться. Период полувыведения препаратов поливалентных IgG составляет в среднем 22 дня, однако, по данным *K.H. Rand* и соавт. [58], у пациентов после ТГСК этот срок может сократиться до 6 дней, что является причиной повышенного белкового катаболизма, обусловленного медикаментозной токсичностью, инфекциями, РТПХ и т.д. Тяжелый соматический статус пациента после ТГСК – повод для более частого мониторинга уровня IgG, необходимого для своевременного начала заместительной терапии.

Современные тенденции развития ТГСК способствуют усугублению продолжительности и тяжести ВИД, ассоциированных с более частым применением неродственных и гаплоидентичных доноров, использованием препаратов с высоким миело- и иммуноаблативным потенциалом, применением методов клеточного инжиниринга трансплантата с полной и частичной лимфодеплецией. Технология ТГСК перешла сегодня на принципиально иной уровень, демонстрирующий большую эффективность для лечения большого спектра заболеваний, возможность использования альтернативных доноров без увеличения риска РТПХ, высокоэффективный контроль многих аллоиммунных осложнений. Тем не менее существующий вектор развития повышает актуальность проблемы ВИД в посттрансплантационном периоде. Именно поэтому все более значимую роль в структуре заболеваемости и смертности после ТГСК играют инфекционные осложнения. Отсутствие клинических исследований по оценке эффективности препаратов поливалентных иммуноглобулинов в период развития технологии ТГСК – веский аргумент для актуализации этого вопроса, появление доказательной базы будет способствовать коррекции режимов и правил дозирования препаратов ВВИГ [59].

Опыт использования ВВИГ после ТГСК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Основой внутреннего алгоритма использования ВВИГ являются стандартные рекомендации: заместительные трансфузии ВВИГ после ТГСК проводятся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева из расчета 0,5 г/кг массы тела пациента при снижении уровня IgG < 400 мг/дл. Данный подход предполагает регулярный мониторинг уровня IgG с кратностью 1 раз в 2 нед. до +100 дня, затем 1 раз в мес. до нормализации синтеза IgG. Наличие у пациента тяжелых осложнений, следствием которых становится либо высокий белковый катаболизм, либо вероятные потери через поврежденные слизистые мембраны, является основанием для более частого мониторинга.

Алгоритмы профилактики инфекций с использованием ВВИГ отработаны и основаны на статистических данных, но лечебный эффект данной группы препаратов до настоящего времени оценивали лишь в единичных клинических наблюдениях. К сожалению, получение доказательной базы лечебного эффекта ВВИГ – практически невыполнимая задача, учитывая тяжесть многих висцеральных инфекций и отсутствие возможности формирования контрольной группы в ситуации, представляющей потенциальную угрозу здоровью и даже жизни пациента.

На сегодняшний день в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наличие у пациента тяжелой вирусной висцеральной инфекции – это повод для назначения ВВИГ в дозе 2 г/кг, либо в виде разовой дозы (с интервалом в 10–14 дней), либо фракционно – 0,4 г/кг в течение 5 дней (с тем же интервалом в 10–14 дней).

Наличие у пациента тяжелой герпетической инфекции, например, ЦМВ-пневмонии, подразумевает мобилизацию всех возможных терапевтических опций, имеющих потенциальный куративный эффект. Один из клинических примеров: пациент А., 3 года, с диагнозом «синдром Вискотта–Олдрича», перенесший ТГСК от неродственного донора с селективной Т-деплецией трансплантата. Были проведены заместительные трансфузии ВВИГ и стандартная профилактика ацикловиром, но на +30-е сутки после ТГСК у ребенка появился ЦМВ в крови (95 коп./мл), в связи с чем была начата терапия фоскарнетом (на фоне гипофункции трансплантата), а также терапия Т-клеточным препаратом (CD45RA-), потенциально имеющим широкую патогенспецифичность. Несмотря на это, вирусная нагрузка выросла до 17900 коп./мл за 3 нед., появились признаки дыхательной недостаточности. По данным компьютерной томографии (КТ), было отмечено развитие интерстициальной пневмонии; ее ЦМВ-этиология подтверждена результатами бронхоскопии и верификации ЦМВ (16700 коп./мл в лаважной жидкости). В связи с развитием описанной выше клинической картины была произведена сме-

на вирусостатика на сидофовир и начата терапия ВВИГ – Привиджен (CSL Behring AG) в дозе 2 г/кг, 2 введения с интервалом в 14 дней. На фоне проводимой терапии в состоянии пациента отмечена положительная динамика; при контрольном КТ – редукция интерстициальных изменений, что коррелировало со значительным уменьшением вирусной нагрузки.

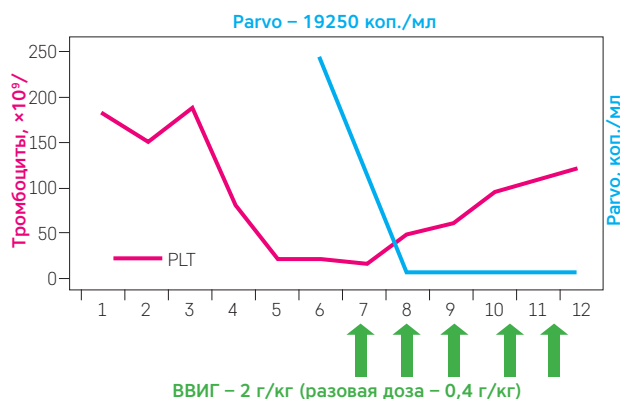
Мы описали клиническую ситуацию, при которой мобилизация всего арсенала терапевтических опций (клеточная терапия, ВВИГ, вирусостатическая химиотерапия) абсолютно аргументирована жизнеугрожающим состоянием пациента. Вклад каждого компонента в терапевтический эффект оценить сложно, однако в аналогичной ситуации он не должен подвергаться сомнению.

Если против герпетической группы существуют специфические вирусостатические препараты, то в отношении ряда других вирусов такой возможности на сегодняшний день не существует. В частности, парвовирус B19 у пациентов после ТГСК может стать причиной тяжелой дисфункции трансплантата. В связи с тем что ВИД у реципиента ГСК является чрезвычайно серьезной проблемой, а формирование приобретенного патоген-специфического иммунитета может быть отсрочено на многие месяцы, проявления парвовирусной инфекции могут быть клинически значимы и иметь неблагоприятные последствия. Единственным возможным вариантом терапии может быть использование ВВИГ, учитывая вероятное наличие в препарате специфических к парвовирусу IgG.

Пациенту Б., 18 лет, с диагнозом «острый миелобластный лейкоз» была выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора с приживлением в регламентированные сроки и хорошей функцией трансплантата. Состояние пациента осложнилось развитием острой, а затем хронической РТПХ с поражением кожи и слизистых, в связи с чем он длительно получал комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе терапию глюкокортикостероидами. Через 10 мес. от ТГСК было отмечено развитие гипорегенераторной анемии (Hb – 82 г/л; ретикулоциты – 0,16%), а затем тромбоцитопении (до $21 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопении (до $0,45 \times 10^9/\text{л}$). С целью верификации диагноза была выполнена костномозговая пункция: по основному заболеванию подтверждена ремиссия. Однако при проведении вирусологической диагностики субстрата костного мозга методом ПЦР обнаружен парвовирус B19 в количестве 19250 коп./мл, в связи с чем пациенту был проведен курс терапии ВВИГ (Привиджен, CSL Behring AG) в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (суммарная доза – 2 г/кг). Эффект в отношении тромбоцитарного компартмента был отмечен уже после первых двух доз ВВИГ (см. рисунок); по окончании 5-дневного курса зарегистриро-

Рисунок

Эффективность ВВИГ у пациента с парвовирусной инфекцией после ТГСК: синяя кривая – вирусная нагрузка (макс. – 19250 коп./мл) с последующей редукцией после начала терапии; красная кривая – уровень тромбоцитов; нормализация после второй дозы ВВИГ



вали также значительное увеличение гемоглобина и лейкоцитарной клеточной линии.

В данном клиническом случае мы продемонстрировали эффективность высоких доз ВВИГ при инфекции, вызванной парвовирусом В19, у пациента с хронической РТПХ, получающего иммуносупрессивную терапию, а значит, не имеющего перспектив на специфическую иммунореактивацию в ближайший от осложнения период времени. Привиджен (CSL Behring AG), который применяли в данном случае, – это современный поливалентный ВВИГ с широким спектром активности благодаря значительному пулу доноров, плазма которых используется для производства каждой единицы препарата. Важно отметить, что наличие в этом препарате ряда специфических антител, в том числе IgG к парвовирусу В19, заявлено производителем [60]. Целесообразность использования эскалированных доз препарата была аргументирована необходимостью создания достаточной для терапевтического эффекта концентрации IgG к парвовирусу В19 у пациента с клинически значимой инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения многих онкологических, гематологических и наследственных заболеваний с каждым годом улучшаются. Тем не менее ВИД остается серьезной проблемой, которая может значительно ухудшить прогноз у потенциально курящего пациента. Широкий спектр противомикробных препаратов, используемых в качестве упреждающей или направленной терапии, – безусловно, важный компонент лечения. Тем не менее терапевтический потенциал большинства из них может сопровождаться дополнительной висцеральной токсичностью, непредсказуемой интерактивностью с другими агентами, а также высокой вероятностью развития лекарственной резистентности. Преимущества современных препаратов поливалентных ВВИГ обусловлены широким репертуаром патогенспецифической активности при достаточно высоком профиле безопасности. Значимость современных препаратов ВВИГ и оптимизация их использования не могут подвергаться сомнению, однако в ряде случаев требуется обновление имеющихся знаний для отработки режимов их использования в контексте меняющихся технологий лечения основного заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья написана при финансовой поддержке компании CSL Behring AG (Швейцария).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952 Jun; 9 (6): 722–8.
2. Furst D.E. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum* 2009 Aug; 39 (1): 18–29.
3. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010 Oct; 137 (1): 21–30.
4. Oscier D., Dearden C., Eren E., Erem E., Fegan C., Follows G., et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159: 541–64.
5. Ravandi F., O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006 Feb; 55 (2): 197–209.
6. Morrison V.A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010 Mar; 23 (1): 145–53.
7. Raanani P., Gaftan-Gvili A., Paul M., Ben-Bassat I., Leibovici L., Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct; 8 (4): CD006501
8. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., Ballou M., Berger M., Bonilla F.A., et al. Use of intravenous immunoglobulin in

- human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Apr; 117 (4 Suppl): S525–53.
9. Freeman J.A., Crassini K.R., Best O.G., Forsyth C.J., Mackinlay N.J., Han P., et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013 Jan; 54 (1): 99–104.
 10. Nucci M., Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009 Oct 15; 49 (8): 1211–25.
 11. Ludwig H., Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 Dec; 20 (4): 817–35.
 12. Chapel H.M., Lee M., Hargreaves R., Pamphilon D.H., Prentice A.G. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; 343 (8905): 1059–63.
 13. Avivi I., Stroopinsky D., Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: beyond B-cells. *Blood Rev* 2013; 27 (5): 217–23.
 14. Kano G., Nakatani T., Yagi K., Sakamoto I., Imamura T. Complicated pathophysiology behind rituximab-induced persistent hypogammaglobulinemia. *Immunol Lett* (2014) 159(1–2):76–8.
 15. Cooper N., Davies E.G., Thrasher A.J. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin. *Br J Haematol* (2009) 146(1): 120–2.
 16. De La Torre I., Leandro M.J., Valor L., Becerra E., Edwards J.C., Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology* 2012; 51 (5): 833–40.
 17. Levy R., Mahevas M., Galicier L., Boutboul D., Moroch J., Loustau V., et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (10): 1055–63.
 18. Makatsori M., Kiani-Alikhan S., Manson A.L., Verma N., Leandro M., Gurugama N.P., et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM* 2014; 107 (10): 821–8.
 19. Miles S.A., McGratten M. Persistent pan-hypogammaglobulinemia after CHOP-rituximab for HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1): 247–8.
 20. Nishio M., Endo T., Fujimoto K., Sato N., Sakai T., Obara M., et al. Persistent pan-hypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2005; 75 (6): 527–9.
 21. Kelesidis T., Daikos G., Boumpas D., Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011; 15 (1): e2–1.
 22. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13 (2):106–11.
 23. Cabanillas F., Liboy I., Pavia O., Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006; 17 (9): 1424–7.
 24. Imashuku S., Teramura T., Morimoto A., Naya M., Kuroda H. Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for post transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (1): 129–30.
 25. Lim S.H., Zhang Y., Wang Z., Esler W.V., Beggs D., Pruitt B., et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(2): 207–8.
 26. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. III, Keystone E.C., Fleischmann R.M., Furst D.E., et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (9): 1496–502.
 27. Zaja F., Volpetti S., Chiozzotto M., Puglisi S., Isola M., Buttignol S., et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87 (9): 886–9.
 28. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A., Meyer R.M., Cook R.J., Sigouin C., et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146 (1): 25–33.
 29. Storek J., Dawson M.A., Storer B., Stevens-Ayers T., Maloney D.G., Marr K.A., et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 3380–9.
 30. Storek J., Ferrara S., Ku N., Giorgi J.V., Champlin R.E., Saxon A. B-cell reconstitution after human bone marrow transplantation: recapitulation of ontogeny? *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 387–98.
 31. Small T.N., Keever C.A., Weiner-Fedus S., Heller G., O'Reilly R.J., Flomenberg N. B-cell differentiation following autologous, conventional, or T-cell depleted bone marrow transplantation: a recapitulation of normal B-cell ontogeny. *Blood* 1990; 76: 1647–56.
 32. Burns D.M., Tierney R., Shannon-Lowe C., Croudace J., Inman C., Abbotts B., et al. Memory B-cell reconstitution following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is an EBV-associated transformation event. *Blood* 2015; 126 (25): 2665–75.
 33. Marie-Cardine A., Divay F., Dutot I., Green A., Perdrix A., Boyer O., et al. Transitional B-cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2008; 127: 14–25.
 34. Matsue K., Lum L.G., Witherspoon R.P., Storb R. Proliferative and differentiative responses of B cells from human marrow graft recipients to T-cell-derived factors.

- Blood 1987; 69: 308–15.
35. Saliba R.M., Rezvani K., Leen A., Jorgensen J., Shah N., Hosing C., et al. General and virus-specific immune cell reconstitution after double cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1284–90.
 36. Maury S., Mary J.Y., Rabian C., Schwarzing M., Toubert A., Scieux C., et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *Br J Haematol* 2001; 115: 630–41.
 37. Matsue K., Lum L.G., Witherspoon R.P., Storb R. Proliferative and differentiative responses of B cells from human marrow graft recipients to T-cell-derived factors. *Blood* 1987; 69: 308–15.
 38. Velardi A., Cucciaioni S., Terenzi A., Quinti I., Aversa F., Grossi C.E., et al. Acquisition of Ig isotype diversity after bone marrow transplantation in adults. A recapitulation of normal B-cell ontogeny. *J Immunol* 1988; 141: 815–20.
 39. Ringhoffer S., Rojewski M., Dohner H., Bunjes D., Ringhoffer M. T-cell reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: assessment by measurement of the sjTREC/betaTREC ratio and thymic naive T-cells. *Haematologica* 2013; 98: 1600–8.
 40. Mackall C.L., Hakim F.T., Gress R.E. T-cell regeneration: all repertoires are not created equal. *Immunol Today* 1997; 18: 245–51.
 41. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J., Fisher L., Buckner C.D., Meyers J.D., et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 705–12.
 42. Bass E.B., Powe N.R., Goodman S.N., Graziano S.L., Griffiths R.I., Kickler T.S., Wingard J.R. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a metaanalysis. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 273–82.
 43. Wolff S.N., Fay J.W., Herzig R.H., Greer J.P., Dummer S., Brown R.A., et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy: A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 937–42.
 44. Winston D.J., Antin J.H., Wolff S.N., Bierer B.E., Small T., Miller K.B., et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 187–96.
 45. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., Ben-Bassat I., Leibovici L., Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 770–81.
 46. Buser A., Stern M., Arber C., Medinger M., Halter J., Roivo A., et al. Impaired B-cell reconstitution in lymphoma patients undergoing allogeneic HSCT: an effect of pretreatment with rituximab? *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 483–7.
 47. Schmidt-Hieber M., Schwarck S., Stroh A., Ganepola S., Reinke P., Thiel E., et al. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of *in vivo* T-cell depletion. *Int J Hematol* 2010; 91: 877–85.
 48. Kalwak K., Gorczyńska E., Toporski J., Turkiewicz D., Słociak M., Ussowicz M., et al. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002; 118: 74–89.
 49. Gluckman E., Traineau R., Devergie A., Esperou-Bourdeau H., Hirsch I. Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. *Ann Hematol* 1992; 64 (suppl): A158–161.
 50. Winston D.J., Ho W.G., Lin C.H., Bartoni K., Budinger M.D., Gale R.P., Champlin R.E. Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 106: 12–8.
 51. Winston D.J., Ho W.G., Lin C.H., Budinger M.D., Champlin R.E., Gale R.P. Intravenous immunoglobulin for modification of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation. Preliminary results of a controlled trial. *Am J Med* 1984; 76: 128–33.
 52. Graham-Pole J., Camitta B., Casper J., Effenbein G., Gross S., Herzig R., et al. Intravenous immunoglobulin may lessen all forms of infection in patients receiving allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 559–66.
 53. Cordonnier C., Chevret S., Legrand M., Rafi H., Dhedin N., Lehmann B., et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 8–18.
 54. Goldstein G., Rutenber T.F., Mendelovich S.L., Hutt D., Oikawa M.T., Toren A., Bielora B. The role of immunoglobulin prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Jul; 64 (7). DOI: 10.1002/pbc.26420
 55. Ljungman P., Engelhard D., Link H., Biron P., Brandt L., Brunet S., et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 831–5.
 56. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2008 Nov; 143 (4): 455–67.
 57. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., Gress R., Sepkowitz K., Storek J., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Blood Marrow Transplant* 2009 Oct; 15 (10): 1143–238.
 58. Rand K.H., Gibbs K., Derendorf H., Graham-Pole J. Pharmacokinetics of Intravenous Immunoglobulin (Gammagard) in Bone Marrow Transplant Patients. *J Clin Pharmacology* 1991; 31: 1151–54.
 59. Cowan J., Cameron D.W., Knoll G., Tay J. Protocol for updating a systematic review of randomised controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Open* 2015 Aug 21; 5 (8): e008316. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008316
 60. Data on file. CSL Behring