



Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos

*Lietuvos alergologų ir klinikinių
imunologų sutarimas*

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTAS
KRŪTINĖS LIGŲ, IMUNOLOGIJOS IR ALERGOLOGIJOS KLINIKA
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
IMUNOLOGIJOS IR ALERGOLOGIJOS KLINIKA
LIETUVOS ALERGOLOGŲ IR KLINIKINIŲ IMUNOLOGŲ DRAUGIJA

Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos

*Lietuvos alergologų ir klinikinių
imunologų sutarimas*



VILNIAUS
UNIVERSITETO
LEIDYKLA

2023

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2023 m. spalio 23 d., protokolas Nr. 150000-KP-161)

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos
valdyba (2023 m. spalio 20 d., protokolas Nr. 20231020/01)

Recenzentės:

doc. dr. Loreta Bagdonaitė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų
instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra)

doc. dr. Rita Rugienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto
Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika)

Rekomendacijas parengė:

Kotryna Linauskienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos
institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Laura Malinauskienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos
institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Edita Gasiūnienė (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir
alergologijos klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos)

Kęstutis Černiauskas (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos
institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Jūratė Staikūnienė-Kozonis (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto
Imunologijos ir alergologijos klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno
klinikos)

Brigita Gradauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto
Imunologijos ir alergologijos klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno
klinikos)

Anželika Chomičienė (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos
institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras)

Bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos integralios bibliotekų
informacinės sistemos (LIBIS) portale [ibiblioteka.lt](http://biblioteka.lt)

ISBN 978-609-07-0983-2 (spausdinta knyga)

ISBN 978-609-07-0984-9 (skaitmeninis PDF)

© Kotryna Linauskienė, Laura Malinauskienė, Edita Gasiūnienė, Kęstutis Černiauskas,
Jūratė Staikūnienė-Kozonis, Brigita Gradauskienė, Anželika Chomičienė, 2023

© Vilniaus universitetas, 2023

Turinys

1. Įvadas	8
2. Apibrėžimai	9
3. Ligos ir būklės, sukeliančios antrinę hipogamaglobulinemiją	10
4. Medikamentai, galintys sukelti antrinę hipogamaglobulinemiją ...	16
5. Imunoglobulinų koncentracijos serume nustatymas	21
6. Pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu: įvairių pasaulio organizacijų pozicija	23
7. Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostika ir pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu: Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų rekomendacijos	25
7.1. Imunoglobulinų kiekio serume vertinimas	25
7.2. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu skyrimas ir pasirošimas jai (pacientams, kuriems taikytas / taikomas imunosupresinis, BLTT ar imunomoduliuojantis gydymas)	25
7.3. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu dozavimas	26
7.4. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu dozių mažinimas / nutraukimas (pacientams, kuriems taikytas / taikomas imunosupresinis, BLTT ar imunomoduliuojantis gydymas ir kuriems skirtas gydymas PTIg)	27
7.5. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos rekomendacijų algoritmas diagramomis	28
8. Paciento klinikinė ir kraujo tyrimų stebėsena sergant antrine hipogamaglobulinemija	30
9. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu keitimas kitu preparatu	31

10. Pakaitinės terapijos būdai, skiriant žmogaus normalųjį imunoglobuliną	32
11. Gydomo poodine PTIg namuose rekomendacijos	34
12. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	35
13. Kodavimas pagal TLK-10-AM sisteminį ligų sąrašą	38
14. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu kompensavimas	39
Literatūros sąrašas	40

Santrumpos

AHG	antrinė hipogamaglobulinemija
BLTT	B limfocitų taikinių terapija
CF	cistinė fibrozė
DM	dauginė mieloma
ENG	eritrocitų nusėdimo greitis
IgA	imunoglobulinas A
IgG	imunoglobulinas G
IgM	imunoglobulinas M
IS	išsėtinė sklerozė
IVIG	intraveninė pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu
KKLT	kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija
LLL	lėtinė limfocitų leukemija
ONSS	optinio neuromielito spektro sutrikimas
PTIg	pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu
RTX	rituksimabas
SCIG	poodinė pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu
SOT	solidinių organų transplantacija
SRV	sisteminė raudonoji vilkligė

1. Įvadas

Antrinė hipogamaglobulinemija (AHG) yra 10–100 kartų dažnesnė nei pirminė hipogamaglobulinemija (1). AHG vystosi dėl egzogeninių priežasčių (vaistų, ligų ar pan.), kurios atsiranda paciento gyvenime, o pirminę lemia įgimtos imuninės sistemos vystymosi ar funkcionavimo klaidos, kliniškai galinčios pasireikšti ne tik vaikams, bet ir suaugusiesiems (2). Atskirti pirminę ir antrinę hipogamaglobulinemiją gali būti sudėtinga, todėl svarbu kuo daugiau žinoti apie jų priežastis. Didelė dalis AHG vystosi dėl vis dažniau taikomo imunosupresinio gydymo, ypač B limfocitų taikinių terapijos (BLTT). AHG gali išsivystyti ir dėl autoimuninių jungiamojo audinio ligų, neurologinių ligų, hematologinių ir onkologinių susirgimų. Kartais antikūnų deficitas aptinkamas dar prieš pradėdant imunosupresinį gydymą (3–5). Tyrimai rodo, kad pirminis imunodeficitas gali pasireikšti ne tik sunkiomis, pasikartojančiomis ir (arba) neįprastomis infekcijomis, bet ir autoimuniniais ar limfoproliferaciniais sutrikimais (5). Tad svarbu įvertinti įgimto humoralinio imunodeficito galimybę prieš pradėdant imunosupresinį gydymą – tai leistų ateityje lengviau atskirti pirminę ir antrinę hipogamaglobulinemiją.

Siekiant tikslesnės ir savalaikės antrinio imunodeficito diagnostikos bei gydymo Lietuvos alergologai ir klinikiniai imunologai bendru sutarimu parengė AHG diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu rekomendacijas.

2. Apibrėžimai

Antrinė hipogamaglobulinemija – tai visų ar vienos klasės imunoglobulinų kiekio sumažėjimas, atsiradęs dėl specifinių medikamentų, veikiančių jų gamybą, vartojimo arba tam tikrų ligų ar būklių, dėl kurių mažėja imunoglobulinų gamyba arba didėja jų netekimas.

Geras atsakas į vakcinas – tai būklė, kai antikūnų koncentracija kraujo serume padidėja 2 kartus ir (arba) padidėja iki pamatinės biologinių verčių intervalų apatinės ribos. Atliekant antikūnų nustatymo prieš konkrečius pneumokokų serotipų tyrimus, pakankamu atsaku laikomas antikūnų prieš bent 7 iš 13 serotipų padidėjimas po imunizacijos polisacharidine pneumokokine vakcina (6, 7).

Neįprastos infekcijos – retos virusinės, grybelinės, bakterinės ar parazitinės infekcijos, kurių įprastas gydymas mažai efektyvus (8).

Nuolatinė infekcija – lėtinė infekcija, kuri pasireiškia infekcinės ligos simptomais, truncančiais ilgiau nei 1 mėn., nepaisant tinkamo gydymo nuo infekcijos (9).

Pasikartojančios infekcijos – atskiros infekcijos, kurios pasireiškia mažiausiai tris kartus per dvylika mėnesių, nepaisant tinkamo gydymo nuo infekcijos.

Sunki infekcija – infekcija, kuriai gydyti reikia skirti intraveninius antibiotikus, taikyti neatidėliotiną ar ilgesnę hospitalizaciją arba skubią intensyviąją terapiją.

3. Ligos ir būklės, sukeliančios antrinę hipogamaglobulinemiją

AHG priežastimi gali būti įvairios ligos bei joms gydyti skiriami vaistai. Dažniausios AHG priežastys pateiktos 1 lentelėje. 2 lentelėje nurodomas pagrindinių AHG sukeliančių ligų ir būklių poveikis imuninėms ląstelėms – T ir B limfocitams bei imunoglobulinų kiekiui.

AHG nustatoma 8,4–15,7 proc. suaugusių pacientų, sergančių **sistemine raudonąja vilklige** (SRV), kuriems anksčiau buvo skirtas imunosupresinis gydymas (pvz., kortikosteroidai, azatioprinas, mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidai, rituksimabas (RTX)). Šiems pacientams selektyvus IgA trūkumas nustatomas iki 2,4 proc., o IgM sumažėjimas iki 17 proc. atvejų (10). Inkstų pažeidimo nulemta proteinurija ir imunosupresijos laipsnis susiję su dažnesne AHG (10).

AHG nustatoma sergant **išsėtine skleroze** (IS) ir **optinio neuromielito spektro sutrikimu** (ONSS) iš dalies dėl vis dažniau naudojamos B limfocitų taikinių terapijos (BLTT) (11). Pacientų, sergančių IS, AHG dažniausiai susijusi su buvusia BLTT (RTX ir / ar okrelizumabo) (12). ONSS atveju HG buvo pastebėta pacientams ir prieš pradėdant vartoti RTX, ir po jo. Infekcinės komplikacijos nustatomos 17–45 proc. pacientų, sergančių AHG ir IS / ONSS. Dalis šių pacientų serga pirminiu imunodeficitu (dažniausiai nustatomas įprastinis kintamasis imunodeficitas), o tai rodo, kaip svarbu į šių pacientų priežiūrą ir stebėseną komandą įtraukti alergologus ir klinikinius imunologus (12). Efgartigimodas, FcRn antagonistas, naudojamas sunkiajai miastenijai gydyti, sumažina IgG kiekį serume, tačiau neveikia kitų imunoglobulinų bei limfocitų (13).

AHG sergant **lėtine limfocitine leukemija** (LLL) ir **ne Hodžkino limfoma** gali būti dažnai nustatoma tiek dėl pagrindinio ligos patogeninio mechanizmo, turinčio įtakos imunoglobulinų gamybai, tiek dėl gydymui naudojamų BLTT ir imunosupresantų (3, 14). Sergant šiomis ligomis ir išsivysčius AHG galima labai įvairi klinika: nuo besimptomės iki dažnų arba lėtinių, arba sunkių oportunistinių infekcijų (3).

AHG sergant **daugine mieloma** (DM) vystosi dėl plazminių ląstelių, gaminančių paraproteinus, kloninės ekspansijos, dėl kurios slopinamas normalių CD19+ B limfocitų ir plazminių ląstelių pirmtakų vystymasis (3). Tokiu atveju B limfocitų skaičius didelis, tačiau jų funkcija sutrikusi. AHG **B limfomos** atveju pasitaiko rečiau nei DM ir LLL metu, dažnis svyruoja 7–15 proc. prieš gydymą (15). Imuninės sistemos atsistatymas gali užtrukti nuo kelių mėnesių iki kelerių metų po **kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos** (KKLT), todėl po KKLT dažnai pastebima AHG. Serumo IgG ir bendras B limfocitų skaičius nėra tinkami humoralinio imuniteto atsistatymo po KKLT žymenys, nes ilgaamžiai plazmocitai gali išgyventi ir gaminti nespecifinius IgG, neapsaugančius nuo infekcijos. Kol KKLT recipientai neatgauna gebėjimo gaminti antigeną neutralizuojančius specifinius antikūnus, jie dažniau serga inkapsuliuotų bakterijų ir virusų sukeltomis infekcijomis. Ankstyvesnis CD4+ T limfocitų atsistatymas yra susijęs su mažesniu infekcijų skaičiumi ir geresniu išgyvenamumu. CD19+ **CAR-T ląstelių terapija** yra naujas **ūminės limfoblastinės leukemijos** ir suaugusiųjų **B limfomos** gydymo būdas, kuris dėl CD19+ B limfocitų išnaikinimo sukelia AHG (16). CAR-T ląstelės po infuzijos gali išlikti gyvybingos daugelį metų, yra tikimybė, kad gali užsitęsti ir AHG dėl B limfocitų aplazijos (17).

AHG sergant **cistine fibroze** (CF) siejama su lengvesne plaučių ligos forma, o hipergamaglobulinemija siejama su blogesne plaučių funkcija, klinikine būkle ir padidėjusiu mirtingumu. Sergant CF ir nustačius mažą IgG kiekį, rekomenduojama tirti ir dėl pirminio imunodeficito (18).

Tiriant **bronhektazių priežastis**, hipogamaglobulinemija nustatoma 8 proc. pacientų. Dažniausiai bronhektazės išsivysto pirminio imunodeficito (įprasto kintamo imunodeficito) pacientams dėl pasikartojančių kvėpavimo takų infekcijų (19).

Sergant **sarkoidoze, lėtine obstrukcine plaučių liga**, ir esant dažniems jos paūmėjimams rekomenduojama tirti dėl pirminės ar antrinės hipogamaglobulinemijos (20).

AHG po **solidinių organų transplantacijos** (SOT) yra susijusi su blogesnėmis klinikinėmis išėitimis, dažnesnėmis infekcijomis ir padidėjusiu mirtingumu per pirmus metus (21). AHG dažniausiai pasireiškia po plaučių transplantacijos, šiek tiek rečiau po širdies persodinimo, inkstų ar kepenų transplantacijos, o suaugusiesiems dažniau nei vaikams. Po inkstų transplantacijos ryškia AHG gali sukelti nefrozinis sindromas (21).

Baltymų netekimo būklių metu pasireiškianti AHG rečiau susijusi su padidėjusiu infekcijų dažniu (22). **Nefrozinis sindromas** kasmet pasireiškia maždaug 3 iš 100 000 suaugusiųjų ir jį sukelia įvairios pirminės ir antrinės glomerulus pažeidžiančios priežastys (diabetinė nefropatija, SRV, amiloidozė, mieloma, limfoma, vaistai, infekcijos, įgimta patologija). AHG gali atsirasti dėl baltymų netekimo su šlapimu sergant nefroziniu sindromu, pablogėjusios imunoglobulinų sintezės bei BLTT (23). AHG gali pasireikšti sergant **baltymų netekimo enteropatija**, nes baltymų (taip pat ir imunoglobulinų) netekimas viršija organizmo gebėjimą sintetinti pakankamą jų kiekį. Baltymų netekimo enteropatijų etiologija yra įvairi. Jos atsiranda, kai plazmos baltymų netekimas iš žarnyno įvyksta dėl virškinimo trakto gleivinės erozinių ar opinių pažeidimų, dėl gleivinės vientisumo pažeidimo nulemto padidėjusio jos pralaidumo arba dėl antrinio limfos netekimo iš žarnyno (24). Daugiau būklių, lemiančių baltymų netekimą, pateikta 3 lentelėje.

Be dažnų / neįprastų infekcijų, autoimuninė citopenija, splenomegalija, limfoma, intersticinė / uždegiminė plaučių liga su gerybine limfoproliferacine patologija, atrofinis gastritas, lėtinė enteropatija ir autoimuninės kepenų ligos turėtų paskatinti ištirti pacientą dėl pirminio imunodeficito (PID), o pacientams, kuriems jau buvo taikytas imunosupresinis gydymas ir kuriems negalima atlikti pradinio įvertinimo dėl PID, rekomenduojama apsvarstyti galimybę atlikti genetinius tyrimus dėl PID (12).

1 lentelė. Ligos ir būklės, kurių metu dažnai nustatoma antrinė hipogamaglobulinemija

Sritis	Liga
Reumatologija	ANCA asocijuotas vaskulitas Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu Granulomatozė su poliangitu Juvenilinis idiopatinis artritas Reumatoidinis artritas Sisteminė raudonoji vilkligė
Neurologija	Išsėtinė sklerozė Optinio neuromielito spektro sutrikimas
Hematologija / onkologija	Lėtinė limfocitinė leukemija Limfoma Dauginė mieloma
Pulmonologija	Cistinė fibrozė Bronhektazės Sarkoidozė
Baltymų netekimo būklės	Nefrozinis sindromas Baltymų netekimo enteropatija

2 lentelė. Dažniausiai AHG sukeltiančios ligos ir jų poveikis imunoglobulinų kiekiui bei limfocitų skaičiui

Priežastis	IgG	IgG poklitasiai	IgA	IgM	Specifinių antikūnų atsakas į vakcinaciją	T limfocitai CD4 ⁺ ir CD8 ⁺	B limfocitai
Lėtinė limfocitinė leukemija (25)	↓	↓ (dažniausia IgG ₃)	↓	↓	↓	↑	↓
Dauginė mieloma (26)	↑ / ↓	↑ / ↓	↑ / ↓	↑ / ↓	↓	CD4 ⁺ normalus / ↓ CD8 ⁺ normalus / ↑	Normalus / ↑
Po gydymo rituksimabu (27) (28)	Normalus / ↓	Normalūs / ↓	Normalus / ↓	Normalus / ↓	Normalus / ↓	↓	↓ iki 1 metų
Po kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (29) (30)	↓	↓ IgG ₂ ↓ IgG ₄	↓	↓	↓	↓ iki 2 metų	↓ iki 1 metų
Po solidinių organų transplantacijos (31)	↓	↓	Normalus / ↓	Normalus / ↓	Normalus / ↓	↓ CD4 ⁺	Normalus / ↓
Ne Hodžkino limfoma (32) (33)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

3 lentelė. Baltymų netekimo priežastys

Uždegiminė žarnyno liga
Virškinimo trakto piktybinis navikas
Clostridium difficile kolitas
Erozinis gastritas
Skrandžio opaligė
Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo sukelta enteropatija
Chemoterapijos sukeltas baltymų netekimas
Transplantato prieš šeimininką liga
Celiakija
Amiloidozė
Limfocitinis gastritas
Infekcijos (bakterijų pertekliaus sindromas, virusinės, parazitinės, Whipple liga)
Reumatologinės ligos (pvz., sisteminė raudonoji vilkligė)
Alerginis gastroenteritas ir kolitas
Eozinofilinis gastroenteritas
Įgimti glikozilino sutrikimai
Limfos netekimas žarnyne
Pirminė limfangiektazija
Antrinė limfangiektazija
Nudegimai
Nefrozinis sindromas

4. Medikamentai, galintys sukelti antrinę hipogamaglobulinemiją

Daugelis imunosupresinių vaistų sukelia AHG, kuri gali lemti pasikartojančias infekcijas (16). 4 lentelėje apibendrinta imunosupresinių medikamentų, įskaitant anti-CD22, anti-CD38, CAR-T ląstelių terapiją, biologinių preparatų ir imunomoduliaciniu poveikiu pasižyminčių medikamentų veikimo mechanizmas ir jų poveikis imuninei sistemai.

4 lentelė. Vaistai ir jų poveikis imuninei sistemai

Medikamentai	Veikimo mechanizmas	Būdingas poveikis imuninei sistemai	Naudojimo sritis	Komplikacijos
Anti-CD20 terapija (BLTT) (rituksimabas, ofatumumabas, obinutuzumabas ir kt.) (34)	Nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas, nuo komplemento priklausomas citotoksiškumas ir tiesioginis poveikis B limfocitams	↓ B limfocitų skaičius ir jų funkcinis aktyvumas	Reumatologija Hematologija / onkologija Nefrozinis sindromas	Bakterinės, virusinės infekcijos Hepatito B reaktyvacija
Anti-CD22 terapija (moksetumomabas, pasudotoksas) (35)	B limfocitų receptorių signalų slopinimas, dėl kurio sumažėja B limfocitų aktyvavimas	↓ B limfocitų skaičius ir jų funkcinis aktyvumas	Lėtinė limfocitinė leukemija	Pneumonija, virškinimo trakto infekcijos, febrili neutropenija
Anti-CD38 terapija (36) (37)	Tiesiogiai sukelia apoptozę, naviko ląstelių lizę per nuo komplemento priklausomą citotoksiškumą, nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę	Mažėja plazminių ląstelių Limfopenija Hipogamaglobulinemija	Dauginė mieloma	Pneumonija, virškinimo trakto infekcijos

Chimerinių antikūnų receptorių T ląstelių terapija

CD19 CAR-T ląstelių terapija (38) (39)	Tikslinis CD19+ B limfocitų pašalinimas naudojant vienos grandinės kintamąjį mAb fragmentą, susietą su T limfocitų signalizavimo domenais	Citokinių išsiskyrimo sindromas, neurotoksiškumas B limfocitų aplazija Hipogamaglobulinemija	B limfocitų limfoma	Pneumonija, virškinimo trakto infekcijos
--	---	--	---------------------	--

Medikamentai	Veikimo mechanizmas	Būdingas poveikis imuninei sistemai	Naudojimo sritis	Komplikacijos
Inhibitoriai				
Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitoriai (ibrutinibas, acalabrutinibas) (40)	B ląstelių receptoriaus signalo slopinimas negrįžtamam prisijungimu prie BTK aktyviosios vietos	Mažėja IgG kiekis nuo 12 mėn., tačiau didėja IgA kiekis, o IgA kiekio padidėjimas > 50 proc. nuo pradinio lygio susijęs su žymiai mažesniu infekcijų skaičiumi	Lėtinė limfocitinė leukemija	Pneumonija, virškinimo trakto infekcijos
Fosfoinazido 3-kinazės (PI3K) inhibitoriai (idelalisibas, duvelsisibas) (40)	Veikia slopindami vieną ar daugiau fosfoinazido 3-kinazės (PI3K) fermentų, kurie yra PI3K/AKT/mTOR kelio dalis	Neutropenija Limfopenija T ir B limfocitų disfunkcija	Pacientų, kuriems nustatytas nesmulkiąstelinis plaučių vėžys su teigiamu anaplazinės limfomos kinazės rodmeniu ir kurie anksčiau gydyti krizotininu, monoterapijai	Bakterinės, virusinės CMV, HSV, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i>
Selektyvus antiapoptozinio baltymo B limfomos 2 inhibitorius (BCL-2) (venetoklaksas) (40)	Jungiasi prie Bcl-2 baltymo ir, blokuodamas jo veikimą, venetoklaksas sukelia vėžio ląstelių žūtį, taip sulėtina ligos progresavimą	Neutropenija Limfopenija B limfocitų disfunkcija	Dauginė mieloma Lėtinė limfocitinė leukemija	Bakterinės infekcijos, enterovirusinės infekcijos
Imunomodulatoriai				
Bortezomibas, caflzomibas (41)	Proteosomų slopinimas, lemiantis plazminių ląstelių apoptozę	Hipogamaglobulinemija (IgG < 5 g/L) 42proc. (5 iš 12) sergančiųjų vilkliginu (<i>lupus</i>) glomerulonefritu	Dauginė mieloma Mantijos zonos ląstelių limfoma	Įvairaus sunkumo bakterinės ir virusinės infekcijos
Imunosupresiniai vaistai				
Gliukokortikosteroidai (42)	Slopina genų, susijusių su uždegimą skatinančių citokinų sintezę, transkripciją	Hipogamaglobulinemija 12–56 proc. pacientų, vartojančių ilgą laiką arba dideles kortikosteroidų dozes, IgG sumažėja dažniau nei IgA ar IgM Specifiniai antikūnų atsakai paprastai išlieka CD4+ limfopenija	Solidinių organų transplantacija Reumatologija	Įvairaus sunkumo bakterinės infekcijos, grybelinės infekcijos

Medikamentai	Veikimo mechanizmas	Būdingas poveikis imuninei sistemai	Naudojimo sritis	Komplikacijos
FcRn antagonistai (efgartigimodas) (13)	Jungiasi prie FcRn didesniu afinitetu nei endogeninis IgG, trikdydamas nuo FcRn priklausomą IgG recirkuliaciją ir mažindamas IgG kiekį serume	Trumpalaikis ir grįžtamas IgG sumažėjimas, nutraukus vaisto vartojimą IgA, IgM koncentracijai, B limfocitams įtakos neturi	Neurologija	Kvėpavimo takų infekcijos
Metotreksatas (43)	Folatų apykaitos sutrikdymas dėl dihidrofolato reduktazės slopinimo	Hipogamaglobulinemija; mažas antikūnų atsakas į inaktyvuotas vakcinas (gripo, pneumokokines)	Hematologija Reumatologija Dermatologija	Oportunistinės infekcijos (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , HSV, CMV ir kt.) Bakterinės infekcijos, jei vartojama kartu su gliukokortikosteroidais
Mikofenolato mofetilis (44) (45) (10)	Sumažėjusi limfocitų proliferacija dėl inozino monofosfatodehidrogenazės, reikalingos purinų sintezei, slopinimo	Gali padidinti RTX sukeltos AHG riziką, susijusią su lengva arba vidutinio sunkumo HG po transplantacijos. Mažėja T ir B limfocitų proliferacija Mažina limfocitų pritraukimą į uždegimo zoną Citopenija	Solidinių organų transplantacija Reumatologija Nefrozinis sindromas	Oportunistinės infekcijos (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , HSV, CMV ir kt.)
Sulfasalazinas (43)	Sumažėjusi limfocitų proliferacija ir antikūnų gamyba; slopinama DNR sintezė, ląstelių ciklo progresavimas ir IL-2 gamyba <i>in vitro</i>	Retai hipogamaglobulinemija Anemija Leukopenija	Reumatologija	Pneumonija Sepsis
Alkilinantys (ciklofosfamidai, chlorambucilas, bendamustinas) (10) (46)	Slopinama viduląstelinę informacijos perdavimą ir sukelia ląstelių apoptozę	HG sergant išsėtine skleroze ir SRV Dažniau po gydymo RTX sergant granulomatoze su poliangitu Neutropenija Limfopenija / T limfocitų disfunkcija	Reumatologija Hematologija / onkologija Nefrozinis sindromas	Bakterinės, grybelinės infekcijos (<i>Pneumocystis jirovecii</i>), virusinės (HSV), parazitinės (<i>Strongyloides</i>) infekcijos. Latentinių infekcijų reaktyvacija.

Medikamentai	Veikimo mechanizmas	Būdingas poveikis imuninei sistemai	Naudojimo sritis	Komplicacijos
Purinių analogai (azatioprinas, kladribinas, fludarabinas)	Purinių sintezės slopinimas, lemiantis limfocitų apoptozę. Neutropenija	10–25 proc. atvejų sumažėja IgG, IgA, IgM gydat azatioprinu. Limfopenija	Solidinių organų transplantacija Reumatologija Hematologija / onkologija Dermatologija	Bakterinės, virusinės, grybelinės ir oportunistinės infekcijos

Biologiniai preparatai

Anti-TNF α (certolizumabas, adalimumabas, infliksimabas, golimumabas) (43) (47)	Neutralizuoja TNF α Slopinama citokinų gamybą: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 Sukelia ląstelių apoptozę	Neutropenija Anemija	Reumatologija Gastroenterologija Dermatologija	Dažniausios infekcijos (> 10 proc. visų nepageidaujamų reiškinių): viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitai, šlapimo takų infekcijos. Sunkios infekcijos: pneumonija, celiulitas, kitos odos infekcijos, sepsis. TBC
IL-1 inhibitorius (anakinra) (43) (47)	Slopinama B ir T ląstelių stimuliacija ir proliferacija. Mažinama limfocitų sintezė.	Limfopenija	Reumatologija	Infekcijos Celiulitas, pneumonija, kaulų ir sąnarių infekcijos
IL-6 inhibitorius (tocilizumabas) (43) (47)	Suriša tirpius ir membranius IL-6 receptorių, todėl užkerta kelią IL-6 prouždegimiam veikimui	Neutropenija Ilgimto ir įgyto imuniteto slopinimas (T ir B limfocitų disfunkcija)	Reumatologija	Dažniausios infekcijos: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas. Sunkios infekcijos: pneumonija, celiulitas, šlapimo takų infekcija. Pavieniai TBC atvejai
CTLA4 kostimuliacijos inhibitorius (abataceptas) (43) (47)	Prisijungia prie antigenų pateikiančių ląstelių kostimuliacinių molekulių CD80 ir CD86, todėl blokuoja sąveiką su T limfocitų CD28	CD8+ T limfocitų slopinimas	Reumatologija	Dažniausios infekcijos: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, bronchitai, sinusitai, šlapimo takų infekcijos

Medikamentai	Veikimo mechanizmas	Būdingas poveikis imuninei sistemai	Naudojimo sritis	Komplikacijos
Antipsichotiniai vaistai				
Klozapinas (48)	D ₁₋₅ dopamino receptorių (ypač D4) ir 5-HT _{2A} serotonino receptorių, muskari- no receptorių ir histamino receptorių blokada; 5-HT _{1A} dalinis agonizmas	Sumažėja IgG, IgA ir IgM	Psichiatrija	Bakterinės infekci- jos, pneumonijos
Chlorpromazinas (49)	D2 dopamino receptorių blokada	Hipogamaglobulinemija	Psichiatrija	Bakterinės infek- cijos
Antiepilepsiniai vaistai				
Antiepilepsiniai vaistai (fenitoinas, karbamazepinas, valproatai) (50)	Slopina baltymų sintezę limfocituose, mažina CD4/ CD8 santykį, mažina IgA, gali turėti įtakos Ig ir IgM koncentracijai kraujo serume	<i>Fenitoinas</i> : hipogama- globulinemija, B ir T limfopenija <i>Karbamazepinas</i> : hipo- gamaglobulinemija, B limfopenija, praeinanti monokloninė gamapatija <i>Valproatas</i> : hipogama- globulinemija <i>Lamotriginas</i> : IgA trū- kumas	Neurologija	Encefalitas, intersti- cinis pneumonitas, pasikartojančios HSV

BLTT – B limfocitų taikinių terapija, LLL – lėtinė limfocitinė leukemija, RTX – rituksimabas, HSV – *herpes simplex* virusas, CMV – citomegalo virusas, TBC – tuberkuliozė.

5. Imunoglobulinų koncentracijos serume nustatymas

Specialistus vienijančių organizacijų sutarimuose skiriasi rekomendacijos, kada matuoti imunoglobulinų (Ig) koncentraciją tam tikrų ligų atvejais. 5 lentelėje pateikiamas paskelbtų rekomendacijų dėl Ig kiekio patikros ir stebėsenos apibendrinimas. Pažymėtina, kad vien tik pakankamas IgG kiekis neparodo, kad B limfocitų funkcija yra normali, nes gali būti sutrikęs plazmocitų gebėjimas gaminti specifinius antikūnus po vakcinacijos ar susirgus tam tikromis infekcijomis (9).

5 lentelė. Rekomendacijų dėl imunoglobulinų kiekio patikros ir stebėsenos santrauka

Pacientų grupė	Metai	Specialistus vienijanti organizacija	Rekomendacijos
Lėtinė limfocitinė leukemija	2012	BCSH	Imunoglobulinų koncentracijos serume nustatymas diagnozės patvirtinimo metu, kai diagnozuojama besimptomė A stadijos LLL (51)
Lėtinė limfocitinė leukemija	2015	ESMO	Matuoti bazinį imunoglobulinų G, A, M kiekį ištyrimo ir diagnozės nustatymo, stadijavimo metu (51)
Solidinių organų transplantacija	2017	AAAAI	Nustatyti imunoglobulinų G, A, M kiekį prieš ir po transplantacijos (52)
ANCA asocijuotas vaskulitas	2014	BSR	Prieš kiekvieną RTX ciklą išmatuoti imunoglobulino IgG kiekį serume (53)
ANCA asocijuotas vaskulitas	2016	EULAR ERA EUVAS	Prieš kiekvieną RTX kursą ir pacientams, kuriems infekcija pasikartoja, išmatuoti imunoglobulinų G, A, M kiekį serume (54)

Pacientų grupė	Metai	Specialistus vienijanti organizacija	Rekomendacijos
Sisteminė raudonoji vilkligė	2018	BSR	Išmatuoti imunoglobulinus G, A, M diagnozės nustatymo metu ir prieš pradėdant vartoti vaistus, kurie labiausiai gali sukelti hipogamaglobulinemiją ir padidinti infekcijos riziką (pvz., MMF, ciklofosamidą ir RTX). Pakartoti imunoglobulinų kiekio serume tyrimą maždaug po 3–6 mėn. ir vėliau kasmet (55).
Reumatoidinis artritas	2011	RCEC	Prieš pirmąją dozę ir prieš kiekvieną vėlesnį RTX ciklą išmatuoti pradinį IgG kiekį. Atidžiai stebėti IgG koncentraciją ir infekcijas pacientams, kuriems yra hipogamaglobulinemijos rizika (pvz., sumažėjęs IgG kiekis pradiniam etape) arba kurie priklauso didelės rizikos grupėms (pvz., vyresnio amžiaus žmonėms) (56).
Reumatoidinis artritas	2011	BSR BHPR	Išmatuoti imunoglobulinų G, A, M kiekį prieš pradėdant RTX, taip pat praėjus 4–6 mėn. po infuzijų ir prieš imunosupresinį pakartotinį gydymą (57)

AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; BCSH, British Committee for Standards in Haematology; BHPR, British Health Professionals in Rheumatology; BSR, British Society for Rheumatology; ERA, European Renal Association; ESMO, European Society for Medical Oncology; EULAR, European League Against Rheumatism; EUVAS, European Vasculitis Society; RCEC, Rituximab Consensus Expert Committee.

MMF – mikofenolato mofetilis, RTX – rituksimabas, LLL – lėtinė limfocitinė leukemija.

6. Pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu: įvairių pasaulio organizacijų pozicija

Daugelyje medicinos specialistų draugijų rekomendacijų (6 lentelė) nurodoma, kad pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu (PTIg) yra gydymo būdas, naudojamas, kai AHG susijusi su pasikartojančiomis ar sunkiomis infekcijomis, o kai kuriose rekomendacijose siūlomi papildomi profilaktinio antibakterinio gydymo kursai (58) arba specifinio antikūnų atsako į difterijos, stabligės ar pneumokokines vakcinas vertinimas prieš svarstant skirti pakaitinį gydymą (51, 59).

6 lentelė. Skirtingų gydytojų specialistų draugijų ir vaistų kontrolės tarnybų pozicijų dėl pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu skyrimo apžvalga

Ligos	Draugija	Metai	Pozicija dėl pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu skyrimo
Antrinė hipogamaglobulinemija	EMA	2018	Rekomenduoja AHG atveju pakaitinę terapiją žmogaus normaliuoju imunoglobulinu, kai: <ul style="list-style-type: none">– IgG < 4g/l arba– kai dvigubai nepadidėja povakcininė antikūnų koncentracija po pneumokokinės ar polipeptidinės vakcinės ir esant sunkioms ar pasikartojančioms infekcijoms, kai antimikrobinis gydymas mažai efektyvus (59).
Solidinių organų transplantacija, BLTT ir kitos priežastys, išskyrus hematologines ligas ir KKLTL	ANBA	2020	Tikėtina, kad PTIg naudinga, kai: <ul style="list-style-type: none">– IgG < 4 g/l, nepriklausomai nuo infekcijos dažnio / sunkumo;– kai IgG > 4 g/l ir bent 1 gyvybei pavojinga infekcija per paskutinius 12 mėnesių arba bent 2 sunkios infekcijos per pastaruosius 6 mėnesius, kurioms prireikė ilgesnio nei standartinio ambulatorinio gydymo antibiotikais (60).

Ligos	Draugija	Metai	Pozicija dėl pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu skyrimo
Solidinių organų transplantacija	AAAAI	2017	Intraveninė arba poodinė PTIg rekomenduojama esant hipogamaglobulinemijai (52).
ANCA asocijuotas vaskulitas	ACR	2021	Rekomenduojama PTIg, kai: tęsiamas palaikomasis gydymas RTX, IgG < 3 g/l ir yra pasikartojančios sunkios infekcijos arba be pasikartojančių infekcijų, bet susilpnėjęs atsakas į vakcinaciją (61).
Dauginė mieloma	NICE	2016	Rekomenduojama apsvarstyti PTIg galimybę pacientams, esant hipogamaglobulinemijai su pasikartojančiomis infekcijomis (62).
Lėtinė limfocitinė leukemija	ESMO AAAAI	2015	Rekomenduojama PTIg, kai: yra sunki hipogamaglobulinemija ir pasikartojančios infekcijos arba neadekvatus atsakas į difterijos, stabligės ir pneumokokinę vakcinas (52) (51).
Lėtinė limfocitinė leukemija	NCCN	2019	Rekomenduojama PTIg, kai: IgG < 5g/l su pasikartojančiomis sinusų ir kvėpavimo takų infekcijomis, kai prireikia intraveninių antibiotikų ar hospitalizacijos (63).
Lėtinė B limfocitėmija	FDA	2015	FDA patvirtinta PTIg siekiant užkirsti kelią hipogamaglobulinemijos metu bakterinėms infekcijoms ir (arba) pasikartojančioms bakterinėms infekcijoms (52).

AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; ACR, American College of Rheumatology; ANBA, Australian National Blood Authority; BCSH, British Committee for Standards in Haematology; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; FDA, Food and Drug Administration; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

AHG – antrinė hipogamaglobulinemija, BLTT – B limfocitų taikinių terapija, KKLt – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, PTIg – pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu.

7. Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostika ir pakaitinė terapija žmogaus normaliųjų imunoglobulinu: Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų rekomendacijos

Lietuvos alergologai ir klinikiniai imunologai, vadovaudamiesi publikuota mokslinė literatūra, klinicine patirtimi bei atsižvelgdami į nacionalinius ypatumus, pateikia AHG diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliųjų imunoglobulinu rekomendacijas.

7.1. Imunoglobulinų kiekio serume vertinimas

1. Vaikams ir suaugusiesiems, prieš pradėdant specifinę į B limfocitus nukreiptą, imunosupresinę ar imunomoduliuojantį gydymą, būtina nustatyti imunoglobulinų (G, A, M) koncentraciją, nes tai lemia tolesnių infekcijų riziką. Vaikams IgG koncentracija vertinama pagal pamatinių biologinių verčių intervalus.
2. IgG koncentracija turi būti stebima PTIg metu kas 6–12 mėn. arba dažniau pasireiškus infekcijoms.

7.2. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliųjų imunoglobulinu skyrimas ir pasiruošimas jai (pacientams, kuriems taikytas / taikomas imunosupresinis, BLTT ar imunomoduliuojantis gydymas)

1. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkios, pasikartojančios ar nuolatinės infekcijos, nepaisant tinkamo gydymo nuo infekcijos, reikia apsvarstyti PTIg, jei IgG yra < 4 g/l arba bandomoji imunizacija¹

¹ Polisacharidinė ir polipeptidinė pneumokokinės vakcinos (pvz., *Prevenar* (13 serotipų konjuguota polisacharidinė vakcina), *Pneumovax* (23 serotipų polisacharidinė vakcina), *Apexxnar* (20 serotipų konjuguota polisacharidinė vakcina).

- nepavyko². PTIg reikia pradėti vienos sunkios infekcijos arba pasikartojančių, nuolatinių infekcijų metu arba po jų.
2. Pradedant PTIg dėl infekcijų prevencijos gali būti svarstoma nutraukti gydymą nuo infekcijos, kai sumažėja infekcijų, nebent tai būtų pagrįsta rizikos veiksniais ar kitomis komplikacijomis.
 3. Jei įmanoma, AHG priežastims pašalinti turi būti taikomas gydymas prieš pradedant PTIg.
 4. Prieš pradedant pirmą kartą PTIg pacientams atliekami šie tyrimai: hepatito C PGR, HBsAg, bendrasis kraujo tyrimas su leukograma ir eritrocitų nusėdimo greičiu (ENG), C reaktyvusis baltymas, limfocitų imunofenotipavimas, kepenų funkcijos rodikliai, šlapalo, kreatinino ir elektrolitų (Na, K ir Mg) koncentracija.

7.3. Žmogaus normaliojo imunoglobulino dozavimas taikant pakaitinę terapiją

1. Pradedant pakaitinę terapiją žmogaus normaliuoju imunoglobuliniu skiriama dozė priklauso nuo paciento svorio (400 mg/kg/mėn.).
2. Nutukusiems pacientams PTIg dozė nustatoma pagal idealų (apskaičiuotą vertinant paciento ūgį ir kūno masės indeksą (KMI)) kūno svorį (400 mg/kg/mėn.) (8).
3. Pacientams, kuriems taikomas ar taikytas imunosupresinis, BLTT ar imunomoduliuojantis gydymas ir kurių infekcijos tinkamai nekontroliuojamos naudojant pakaitinę terapiją žmogaus normaliuoju imunoglobuliniu 400 mg/kg/mėn. dozę 12 savaičių, reikia apsvarstyti galimybę padidinti dozę.
4. Pacientams, sergantiems AHG ir gydomiems PTIg, kuriems, nepaisant normos ribose esančios IgG koncentracijos, infekcijos kartojasi, prieš didinant PTIg dozę turėtų būti optimizuotas kitas gydymas (pvz., antibiotikų profilaktika, fizioterapija ar kt.).

² Nepasiekama bent dvigubo specifinių antikūnų koncentracijos padidėjimo per 4–6 savaites nuo vakcinavimo.

5. Kai kuriais AHG atvejais gali tekti pasiekti ir išlaikyti 10 g/l IgG koncentraciją kraujyje, kad būtų išvengta infekcijų ar progresuojančio organų pažeidimo.

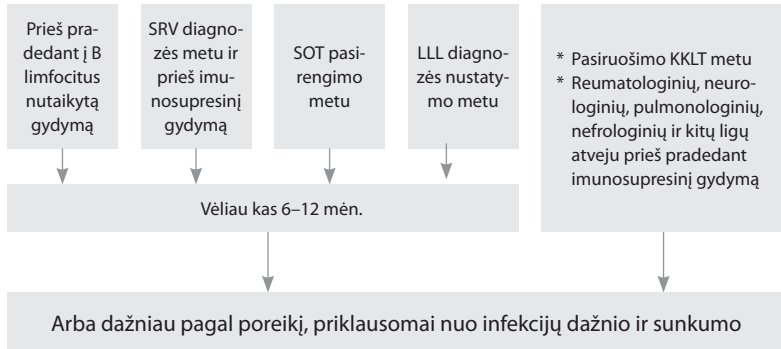
7.4. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu dozių mažinimas / nutraukimas (pacientams, kuriems taikytas / taikomas imunosupresinis, BLTT ar imunomoduliuojantis gydymas ir kuriems skirtas gydymas PTIg)

1. Gydymą reikia bandyti palaipsniui nutraukti mažinant PTIg dozę praėjus mažiausiai 6 mėnesiams be infekcijų ir jei yra imunologinio atsigavimo požymių³.
2. Visiems pacientams, kuriems nustatytos bronhektazės, nutraukiant PTIg, reikėtų apsvarstyti poreikį profilaktiškai vartoti antibiotikus prižiūrint gydytojui pulmonologui.
3. Infekcijų dažnis turi būti atidžiai stebimas ir IgG lygis turi būti tiriamas kas 6 mėn. įprastų apsilankymų metu.
4. Jeigu PTIg buvo nutraukta ir sunkios infekcijos kartojasi, yra hipogamaglobulinemija, PTIg turi būti atnaujinama.
5. Jei pacientas gydomas PTIg ir neplanuojama jam pakartotinai skirti imunosupresinio gydymo, tikslinga pristabdyti PTIg skyrimą po 9–12 mėnesių, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, kad būtų galima iš naujo įvertinti imuninę funkciją pacientams, kurių būklė kliniškai stabili ir infekcijos nepasireiškia.
6. Sustabdžius PTIg, imunoglobulinų nustatymas kraujyje rekomenduojamas po 3–4 mėnesių, nes IgG pusinės eliminacijos laikas yra ~21 diena, taigi prireikia 4–5 pusinės eliminacijos ciklų, kad neliktų pakaitiniu būdu gauto IgG organizme.

³ Nedidelio sergamumo infekcinėmis ligomis sezono metu.

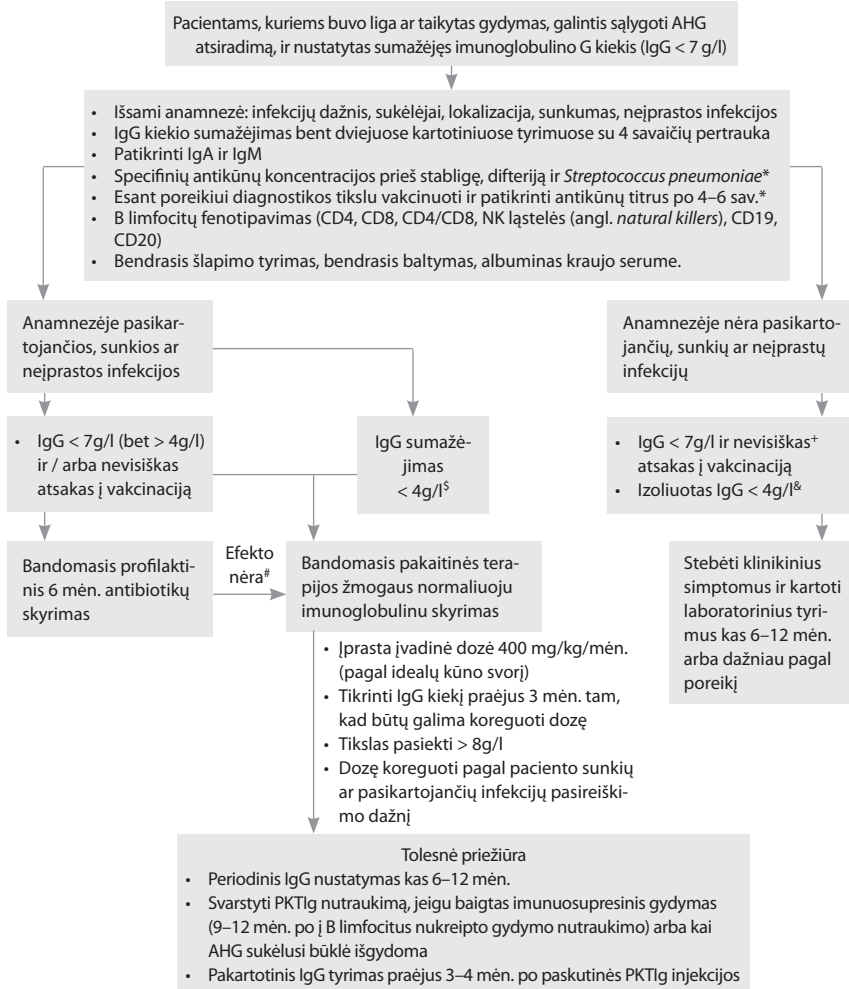
7.5. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos rekomendacijų algoritmas diagramomis

1 schema. Bendrieji atrankinės patikros ir stebėsenos aspektai. Atliekant atrankinę patikrą ir stebėseną reikia nustatyti imunoglobulinų G, A, M kieki serume.



SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, SOT – solidinių organų transplantacija, LLL – lėtinė limfocitinė leukemija, KKLT – kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija.

2 schema. Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostikos ir gydymo pakaitine terapija schema (Lietuvos alergologų ir klinikių imunologų sutarimas)



* Esant IgG < 7g/l, bet > 4g/l.

Pasikartojančios, sunkios ar neįprastos infekcijos kartojasi.

§ Sumažėjimas bent dviejuose ne mažiau nei 4 savaitių skirtumu atliktuose tyrimuose.

+ Kai IgG antikūnų koncentracija nepadidėja mažiausiai 2 kartus paskiepijus pneumokokine polisacharidinio ir polipeptidinių antigenų vakcinomis.

§ Jei IgG yra < 4 g/l, o atsakas į vakciną išlikęs, PTIg pradėti, jeigu pacientui pasikartoja ir (arba) yra sunki infekcija, nepaisant 6 mėnesių profilaktiškai skirtų antibiotikų ir optimalaus gydymo, ir (arba) radiologiškai patvirtintos bronchektazės.

8. Paciento klinikinės ir kraujo tyrimų stebėsenos sergant antrine hipogamaglobulinemija rekomendacijos

1.	Ne rečiau kaip kas 6 mėn. atlikti šiuos tyrimus: IgG, bendrasis kraujo tyrimas su leukograma ir ENG, kepenų funkcijos rodikliai, urea / kreatininas ir elektrolitai (Na, K, Mg).
2.	Visiems pacientams, gydomiems PTIg, reikia stebėti: infekcijų dažnį ir jų lokalizaciją (pacientams rekomenduojama vesti infekcijų dienynus), hospitalizacijas, antibiotikų vartojimą, mikrobiologinius tyrimus.
3.	Pacientai, gydomi PTIg, turi nedelsdami pradėti gydymą antibiotikais, jei jiems pasireiškia bakterinės infekcijos simptomai.
4.	Pacientams, kurių simptomai ar požymiai susiję su sunkia aktyvia infekcija, PTIg neskiriamas tol, kol jie ne mažiau kaip 48 val. bus gydomi tinkamais antimikrobiniais vaistais ir jų būklė kliniškai pagerės.
5.	Pacientams, kurie anksčiau profilaktiškai vartojo antibiotikus, turi būti peržiūrėtos profilaktinio antibiotikų skyrimo indikacijos, kai IgG koncentracija pasiekia tikslinę ribą (> 8 g/l).
6.	Pacientams, kuriems taikoma PTIg, antibiotikų profilaktika turi būti įvertinama kiekvieno apsilankymo metu, atsižvelgiant į ankstesnių pasėlių rezultatus ir infekcijų dažnį.
7.	Privaloma registruoti kiekvienos pacientams skiriamos PTIg infuzijos (ligoninėje ir namuose) partijos numerius.
8.	Pacientai, gaunantys PTIg ligoninėje, nepageidaujamų reakcijų atveju gydomi pagal ligoninės nustatytą tvarką.

9. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu keitimas kitu preparatu

1. Jei keičiami PTIg preparatai, reikia atlikti pradinius kraujo tyrimus (hepatito C RNR, HBsAg, bendrąjį kraujo tyrimą su leukograma ir eritrocitų nusėdimo greičiu (ENG), kepenų funkcijos rodiklių, urea, kreatinino ir elektrolitų (Na, K ir Mg)) arba paimti kraujo serumo saugoti vėlesniam ištyrimui.
2. Pacientams, kuriems skiriama PTIg, imunoglobulino preparatai keičiami pagal klinikines aplinkybes arba esant tiekimo sutrikimams.

10. Pakaitinės terapijos būdai, skiriant žmogaus normalųjį imunoglobuliną

Daugeliu atvejų į veną (IV) ir po oda (SC) skiriama PTIg yra lygiavertė ir pacientams turi būti suteikta galimybė pasirinkti vieną iš jų. Po oda skiriamas imunoglobulinas gali būti skiriamas įprastiniu būdu arba palengvintu, kuomet prieš lašinant PTIg suleidžiamas fermentas, kuris padidina vieno lašinimo metu sulašinamo preparato kiekį (7 lentelė).

Poodinis imunoglobulinas turi būti skiriamas pacientams, kai:

- praityje buvusi giliųjų venų trombozė, aseptinis meningitas;
- yra inkstų nepakankamumas;
- yra hiperviskozės sindromo rizika (būklė, pasireiškianti neurologiniais simptomais, regos pokyčiais ir kraujavimu iš gleivinių);
- ligos, susijusios su IgM paraproteinu (pvz., Valdenštremo makroglobulinemija);
- buvusios komplikacijos, susijusios su intraveniniu gydymu;
- bloga veninė prieiga.

Intraveninė PTIg turėtų būti skiriama pacientams:

- kurie praityje patyrė nepageidaujamų reakcijų į poodinę imunoglobulinų infuziją;
- kurie fiziškai nepajėgūs susileisti preparatą po oda ir neturi priemonos pagalbos (ir kai namų slaugos paslauga neprieinama);
- kuriems nustatyti krešėjimo sutrikimai.

7 lentelė. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu būdai (64–66)

	Intraveninė PTIg (IVIG)	Palengvinta poodinė PTIg (pSCIG)	Poodinė PTIg (SCIG)
Dozavimo dažnis	Kas 3–4 savaites	Kas 2, 3 ar 4 savaites	Nuo kasdien iki kas 14 dienų
IgG koncentracija	Po infuzijos pasiekiami didelė IgG koncentracija, kuri palaipsniui mažėja maždaug 21 dieną.	Pradžioje (4 dieną) būna didžiausias, nors jis nėra toks didelis kaip IVIG atveju, o per 21 dieną palaipsniui mažėja.	Pasiekus stabilų kiekį, IgG kiekis nekinta, išlieka pastovus.
Prieiga	Reikalinga intraveninė prieiga	Nereikia intraveninės prieigos, išmokytas asmuo gali atlikti pats.	Nereikia intraveninės prieigos, išmokytas asmuo gali atlikti pats.
Adatų skaičius	Viena	Nuo vienos iki dviejų	Nuo vienos iki 4 ar daugiau, priklauso nuo dozės ir paciento poreikio.
Infuzijos trukmė	Paprastai 3–4 valandos	Paprastai 1–2 valandos	Kintamas. Yra duomenų, patvirtinančių saugias greitas (trumpesnes nei 30 min.) infuzijas, galima susileisti injekciniu būdu, tokiu greičiu, kokį toleruoja pacientas.
Pagalbiniai asmenys	Atliekama ASPJ. Reikia, kad sveikatos priežiūros specialistas punktuotų veną ir stebėtų lašinimą, keistų buteliukus.	Išmokyti asmenys gali patys atlikti poodinę infuziją.	Išmokyti asmenys gali patys atlikti poodinę infuziją.
Leidimo metu pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis (išsamiau pateikiama 12 skyriuje)	Galimas šaltkrėtis, kraujospūdžio pokyčiai, pykinimas, vėmimas, skausmai. Galimos sisteminės nepageidaujamos reakcijos.	Galimas, tačiau mažiau išreikštas nei IVIG. Galimas vietinis ir sisteminis nepageidaujamas poveikis po lašinimo.	Paprastai sisteminio poveikio nebūna, galimas lokalus deginimas ar niežulys.
Premedikacija	Kartais reikalinga	Kartais reikalinga	Nereikalinga, į sisteminę kraujotaką patenka per 24–36 val.
Ypatumai		Prieš lašinant žmogaus normalųjį imunoglobuliną suleidžiama žmogaus hialuronidazė. Reikalinga gydymo iniciacija didėjančiomis dozėmis kas savaitę, vėliau gydymas tęsiamas palaikomąja doze kas 3–4 savaites.	

ASPJ – asmens sveikatos priežiūros įstaiga.

11. Gydomo poodine PTIg namuose rekomendacijos

1. Su visais pacientais, gydomais poodine PTIg, reikia aptarti galimybę gydytis savarankiškai namuose.
2. Pacientų mokymas savarankiškai naudoti PTIg namuose turi būti vykdomas centre, kurio darbuotojai išmokyti PTIg infuzijos technikos.
3. Prieš paskiriant gydymą poodine PTIg namuose, pacientams reikia atlikti mokomąsias poodines infuzijas prižiūrint mediciniam personalui, o infuzijų dažnį nustato gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas.
4. Paciento kompetenciją naudoti poodinę PTIg namuose turi įvertinti gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas arba infuzijos technikos mokantis slaugos specialistas ir pateikti raštišką klausimyną bei sutikimą, kurį pasirašo pacientas ir gydytojas arba slaugos specialistas.
5. Visiems pacientams, gydomiems poodine PTIg namuose, suteikiama aiškūs nurodymai dėl pagrindinės paciento ligos, informacija, į ką kreiptis, jei suserga ar pablogėja būklė, paaiškinama, kaip pildyti PTIg nepageidaujamų reakcijų ir infekcijų žurnalą, nurodomi kontaktai, į ką kreiptis esant PTIg prietaiso gedimui.

12. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su naudojamu preparatu, yra nurodytos vaisto charakteristikų santraukose ir 8 lentelėje. Pasireiškimo dažnis: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (nepatvirtintas pagal turimus duomenis).

8 lentelė. Galimos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skiriamu preparatu (64, 65, 67)

Nepageidaujamas poveikis	Skiriant IVIG	Skiriant SCIG
Dažnas	<ul style="list-style-type: none"> • Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija) • Galvos skausmas • Pykinimas • Karščiavimas • Nuovargis • Odos reakcijos injekcijos vietoje 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalios reakcijos injekcijos vietoje (patinimas, jautrumas, skausmas, paraudimas, sukietėjimas, karščio pojūtis, niežulys, kraujosruva, bėrimas) • Galvos skausmas • Svaigulys • Pykinimas • Vėmimas • Raumenų skausmas • Nuovargis
Nedažnas	<ul style="list-style-type: none"> • Egzema • Nugaros skausmas • Krūtinės skausmas • Šaltkrėtis 	<ul style="list-style-type: none"> • Šaltkrėtis • Karščio / šalčio pojūtis • Bendras negalavimas • Silpnumas • Blyškumas • Pilvo skausmas • Viduriavimas • Dusulys • Sunkumas kvėpuoti / švokštimas • Padidėjęs jautrumas
Retas		<ul style="list-style-type: none"> • Kraujospūdžio sumažėjimas

Nepageidaujamas poveikis	Skiriant IVIG	Skiriant SCIG
Labai retas	<ul style="list-style-type: none"> • Hemolizinė anemija • Leukopenija • Hipervolemija • Hiponatremija • Sujaudinimas, nerimas, sumišimas, nervin-gumas • Migrena • Kalbos sutrikimas • Sąmonės netekimas • Svaigulys • Dilgčiojimo pojūtis odoje • Sumažėję jutimai • Jautrumas šviesai • Nevalingi raumenų susitraukimai • Sutrikusi rega • Krūtinės angina • Tachikardija • Širdies plakimo pojūtis • Laikina lūpų ar kitų odos dalių cianozė • Kolapsas ar šokas • Kraujospūdzio pokyčiai • Venų uždegimas • Odos blyškumas • Kosulys • Kvėpavimo sutrikimai • Plaučių edema • Bronchų spazmas • Kvėpavimo nepakankamumas • Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas • Dilgėlinė, odos niežulys • Odos paraudimas, bėrimas, patinimas • Plaukų slinkimas • Sąnarių ir raumenų skausmas • Raumenų silpnumas arba rigidiškumas • Stiprus skausmingas raumenų susitrauki-mas • Kaklo, kojų ar rankų skausmas • Diskomfortas krūtinėje • Į gripą panašūs simptomai • Šalčio / karščio pojūtis • Miegoistumas • Pakitę kepenų funkcijos rodikliai • Klaidingi cukraus kiekio kraujyje rodmenys • Tromboembolija 	<ul style="list-style-type: none"> • Šaltkrėtis • Karščiavimas • Sąnarių skausmas • Tromboembolija

Nepagei- daujamas poveikis	Skiriant IVIG	Skiriant SCIG
Dažnis nežino- mas	<ul style="list-style-type: none"> • Aseptinis meningitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Kosulys • Nugaros skausmas • Veido ir viršutinės kūno dalies paraudi- mas, bėrimas, dilgėlinė, niežulys • Į gripą panašūs simptomai • Veido patinimas • Aseptinis meningitas

IVIG – intraveninė pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu; SCIG – poodinė pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu.

13. Kodavimas pagal TLK-10-AM sisteminių ligų sąrašą

Antrinė hipogamaglobulinemija pagal TLK-10-AM sisteminių ligų sąrašą priskiriama prie tam tikrų sutrikimų, susijusių su imuniniais mechanizmais (68). Diagnozuojant antrinę hipogamaglobulinemiją rekomenduojama koduoti:

- **D84.8** Kiti patikslinti imunodeficitai;
- **D80.8** Kitos imunodeficitinės būklės su vyraujančiais antikūnų pakitimais;
- **D80.9** Imunodeficitinė būklė su vyraujančiais antikūnų pakitimais, nepatikslinkta.

14. Pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu kompensavimas

Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašo (A sąrašo) III skyrius „Kraujo ir kraujodaros organų ligos bei tam tikri sutrikimai, susiję su imuniniais mechanizmais“ (9 lentelė) (69).

9 lentelė. Žmogaus normaliojo imunoglobulino skyrimo kompensavimo sąlygos (2023 m. rugpjūčio mėn. duomenimis)

Eil. Nr.	Vaistas	TLK-10-AM	Skyrimo sąlygos	
15. Imunodeficitas su vyraujančiais antikūnų defektais (100 proc.)				
7.	1.	Žmogaus normalusis imunoglobulinas	D80–D84	Skiria ir išrašo gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas ar vaikų alergologas, teikiantis tretinio lygio alergologijos ir klinikinės imunologijos paslaugas.

Literatūros sąrašas

1. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L et al. Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. *2PLOS ONE* 2014;9(6): e100324.
2. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. 2022;1525-60.
3. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;505-13.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*, 2020;24-64.
5. Chan AY, Torgerson TR. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;582-90.
6. Grigoriadou S, Clubbe R, Garcez T, Huissoon A et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and Experimental Immunology.* 2022;210:1-13.7.
7. JaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses pneumococcal vaccines. *J Immunol Methods.* 2018; 461:37-43.
8. Neafie RC, Marty AM. Unusual infections in humans. *Clin Microbiol Rev.*1993;6:34-56.
9. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. 2021;439-449.
10. Cuadrado MJ, Calatayud I, Urquizu-Padilla M, Wijetilleka S et al. Immunoglobulin abnormalities are frequent in patients with lupus nephritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3:30.

11. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol*. 2018;83:13-26.
12. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:454-60.
13. Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, Vinh DC et al. Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:479-91.e5.
14. Angelis FD, Tosti ME, Capria S, Russo E et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: A retrospective cohort study. *Leuk Res.*, 2015;39:1382-8.
15. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013;13:106-11.
16. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol*. 2019;10:33.
17. Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, Capobianchi J et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood*. 2016;128:360-70.
18. Winnie GB, Cowan RG, Wade NA. Intravenous immune globulin treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1989;114:309-14.
19. Panigrahi MK. Common variable immunodeficiency disorder – An uncommon cause for bronchiectasis . *Lung India*. 2014;31:394-6.
20. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y at al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021;10:766.
21. Florescu DE, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM et al. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2013;13:2601-10.

22. Luque Y, Anglicheau D, Rabant M, El Karoui K et al. Renal safety of high-dose, sucrose-free intravenous immunoglobulin in kidney transplant recipients: an observational study. *Transpl Int.*2016;29:1205-15.
23. Hull RP, Goldsmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ.* 2008;336:1185-9.
24. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:43-9.
25. Freeman JA, Crassini KR, Best OG, Forsyth CJ et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:99-104.
26. Rodriguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prosper F et al. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Heamatologica.* 2017;102:423-32.
27. Worch J, Makarova O, Burkhardt B. Immunrestitution and Infectious Complications After Rituximab Treatment in Children and Adolescents: What Do We Know and What Can We Learn from Adults? *Cancers.*, 2015;7:305-28.
28. Hardeman P, Mann M, Hughes S, Greenberg B. Does Rituximab Cause Depletion of T-Cells in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica? *Neurology.* 2016;86:16.
29. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, Vinks AA et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:307-15.
30. Liu JR, Shang JJ, Zheng D, Gu JL et al. Observation of humoral immunity reconstitution and its relationship with infection after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi.* 2013;34:317-22.
31. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. Serologic Vaccination Response after Solid Organ Transplantation: A Systematic Review. *Plos One.* 2013;8:e56974.

32. Dehghani M, Sharipour S, Amirghofran Z, Zare HR. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Medical Oncology*. 2012;29:2364-71.
33. Biggar RJ, Christiansen M, Rostgaard K, Smebdy KE et al. Immunoglobulin subclass levels in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Tumor Immunology*. 2009;124:2616-20.
34. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184169.
35. Pan J, Niu Q, Deng B, Liu S, Wu T et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;2854-66.
36. Frerichs KA, Bosman PWC, van Velzen JF, Fraaij PLA et al. Effect of daratumumab on normal plasma cells, polyclonal immunoglobulin levels, and vaccination responses in extensively pre-treated multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2020:e302-6.
37. Cottini F, Huang Y, Williams N, Bumma N et al. Real world experience of daratumumab: evaluating lymphopenia and adverse events in multiple myeloma patients. *Front Oncol*. 2020:575168.
38. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:26-33.
39. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017:2531-44.
40. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood reviews*. 2018;32:387-99.
41. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus*. 2020;29:118-25.
42. Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, Keller B et al. Secondary antibody deficiency in glucocorticoid therapy clearly differs from primary antibody deficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36:406-12.

43. Kaplan B, Bonagura V. Secondary hypogammaglobulinemia: an increasingly recognized complication of treatment with immunomodulators and after solid organ transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39:31-47.
44. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab. *Int Rev Immunol.* 2017;36:352-9.
45. Stabler S, Giovannelli J, Launay D, Cotteau-Leroy A et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune disease receiving rituximab: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021;72:727-37.
46. E, Besada. Risk factors and adverse events poorly predict infections and hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *Autoimmune Dis.* 2016:1-6.
47. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:617-26.
48. Ponsford MJ, Pecoraro A, Jolles S. Clozapine-associated secondary antibody deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:553-62.
49. Abe S, Suzuki T, Hori T, Baba A et al. Hypogammaglobulinemia during antipsychotic therapy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52:115-7.
50. Wong JCY, Li PH. Carbamazepine-induced B-cell aplasia: overlooked and overtreated. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:89-91.
51. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:78-84.
52. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S1-46.
53. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2014;53:2306-9.
54. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC et al. EULAR/ ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-94.

55. Gordon C, Amissah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018;57:e1-45.
56. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909-20.
57. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, Ding T et al. BSR and BHPR guidelines on the use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:2311-3.
58. Oscier D, Dearden C, Eren E, Erem E et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159:541-64.
59. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Prieiga: <https://rb.gy/i732o>
60. National Blood Authority Secondary hypogammaglobulinaemia unrelated to haematological malignancy or haemopoietic stem cell transplant (HSCT). Prieiga internete: <https://rb.gy/uqvu9>
61. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1366-83.
62. Pratt G, Morris TC. Review of the NICE guidelines for multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016;39:3-13
63. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2023. Accessed April 11, 2023. Prieiga internete: <https://www.nccn.org> .
64. European Medicines Agency (EMA). Privigen. Prieiga internete: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_lt.pdf.
65. European Medicines Agency (EMA) HyQvia. Prieiga internete: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyqvia-epar-product-information_lt.pdf.

66. Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF et al. Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquig®]) in the Treatment of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2019;10:40
67. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018,9: 1299.
68. TLK-10-AM sisteminis ligų sąrašas, prieiga internete: <https://rb.gy/vn8f9>.
69. Kompensuojamųjų vaistų kainyno A sąrašas, prieiga internete: <https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=TAR.FA9C-C3E1430C>.

Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų sutarimas. Parengė: Kotryna Linauskienė, Laura Malinauskienė, Edita Gasiūnienė, Kęstutis Černiauskas, Jūratė Staikūnienė-Kozonis, Brigita Gradauskienė, Anželika Chomičienė. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2023. – 48 p.

ISBN 978-609-07-0983-2 (spausdinta knyga)

ISBN 978-609-07-0984-9 (skaitmeninis PDF)

Mokomoji knyga „Antrinės hipogamaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų sutarimas“ parengta siekiant atsakyti į dažniausiai išylančius klausimus apie antrinės hipogamaglobulinemijos rizikos veiksnius, diagnostiką, gydymą bei profilaktiką. Leidinys skiriamas įvairių sričių gydytojams, rezidentams ir medicinos studijų programų studentams.

Viršelio dailininkė *Jurga Tėvelienė*
Kalbos redaktorė *Dalia Blažinskaitė*
Maketuotoja *Vida Vaidakavičienė*

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Knygos internete *www.knygynas.vu.lt*
Mokslo periodikos žurnalai *www.zurnalai.vu.lt*

Spausdino UAB „Baltijos kopija“
Kareivių g. 13B, LT-09109 Vilnius
Tiražas 500 egz., 1,5 aut. l.