



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową****Prevention and treatment of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia****Jacek Roliński^{1,2,*}, Marcin Pasiarski³, Iwona Hus⁴, Stanisław Gózdź^{5,6}**¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński, Poland²Wyższa Szkoła Ekonomii i Prawa, Kielce, Poland³Dział Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kierownik: dr n. med. Marcin Pasiarski, Kielce, Poland⁴Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska, Poland⁵Dział Onkologii Klinicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kierownik: dr n. med. Stanisław S. Gózdź, Kielce, Poland⁶Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego, Kielce, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 09.01.2013

Zaakceptowano: 22.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- zakażenia
- szczepienia ochronne
- zaburzenia odporności

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Infection
- Vaccinations
- Immunodeficiency

A B S T R A C T

Infections have a significant impact on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia and are the leading cause of patients' death. Severe and recurrent infections are associated with impaired immunity connected with the pathogenesis of the disease, older age of patients and immunosuppressive therapy. The infections caused by encapsulated bacteria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) dominate in untreated patients, while in patients under therapy, infections are caused by *Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacteria such as: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, opportunistic infections are also frequent. It is important not only to treat the infections, but also their appropriate prevention. The article discusses various methods for prevention of infections, including vaccinations.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin. Tel.: +81 756 48 54; fax: +81 756 48 40.

Adres email: jacek.rolinski@gmail.com (J. Roliński).

Zaburzenia odporności u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Zakażenia mają istotny wpływ na przebieg kliniczny i są główną przyczyną zgonów u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL). Dane z literatury wskazują, że 30–80% chorych na PBL umiera z powodu zakażeń, a ponad 50% chorych z tym rozpoznaniem ulega poważnym zakażeniom w czasie trwania choroby [1–4]. Ryzyko zakażeń wzrasta wraz czasem trwania choroby i ze stopniem jej zaawansowania. U chorych w stadium C, według klasyfikacji Bineta, zakażenia są nie tylko częstsze (82%), ale również o wiele cięższe w porównaniu z chorymi w stadium A (33%) [5]. Badania Francis i wsp. wykazały, że do istotnych czynników predysponujących do ciężkich zakażeń u chorych na PBL należą: stadium zaawansowania B i C według Bineta, stan mutacji genów IgVH (na niekorzyść genów niezmutowanych), wysoka ekspresja antygeny CD38 na komórkach białaczkowych i obecność jednej z mutacji: TP53, ATM lub trisomii chromosomu 12. Te same czynniki istotnie zwiększały liczbę zgonów spowodowanych zakażeniami. Ponadto wiek powyżej 70. roku życia był istotnym czynnikiem predysponującym do zakażeń u chorych na PBL leczonych schematami wielolekowymi [6].

Częste zakażenia w tej chorobie wynikają z kilku przyczyn. Do najważniejszych z nich należą zaburzenia odporności związane z patogenezą PBL i z wiekiem chorych, który w chwili rozpoznania przekracza 65 lat u 85% pacjentów [7]. Kolejną istotną przyczyną częstych zakażeń jest leczenie immunosupresyjne. Zaburzenia immunologiczne u chorych na PBL dotyczą prawie wszystkich składowych układu odpornościowego: limfocytów B (hipogammaglobulinemia i zaburzenia funkcji), limfocytów T i komórek NK (nieprawidłowa liczba i funkcja), neutrofilów (zaburzenia fagocytozy, chemotaksji, migracji i zdolności bakteriobójczych), monocytów (zmniejszone wytwarzanie enzymów bakteriobójczych) oraz składowych dopełniacza (zmniejszenie stężenia, zaburzenia aktywacji i wiązania) [2, 8].

Spośród wymienionych wyżej zaburzeń najważniejszy problem stanowi hipogammaglobulinemia, której częstość jest oceniana na 10–100% [5]. Może ona dotyczyć wszystkich klas immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), a wśród klasy IgG przede wszystkim podklas IgG3 i IgG4. Niedobór immunoglobulin może być obecny już na początku choroby, a jego częstość zwiększa się w miarę progresji. Zastanawiające jest, że niedobór IgG nie jest jedynym czynnikiem usposabiającym do zakażeń, ponieważ tylko mniej niż połowa chorych na PBL z hipogammaglobulinemią cierpi na częste i ciężkie zakażenia. Należą do nich głównie chorzy, którzy oprócz niskiego stężenia IgG mają jednocześnie obniżony poziom swoistych przeciwciał przeciw polisacharydom zawartym w otoczce pneumokoków [9]. Wykazano także odwrotną korelację pomiędzy stężeniem IgG a częstością i ciężkością zakażeń, wywołanych zwłaszcza przez *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* [10]. Stwierdzono również, że niedobory IgA i IgG4 korelują z częstością zakażeń dróg oddechowych, a immunoglobulina IgG3 ma istotne znaczenie w odporności przeciw wirusom z grupy *Herpes*.

Zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na PBL, spadek odporności związany z wiekiem może być dodatkowo

pogłębiony przez różne choroby towarzyszące, które sprzyjają częstym zakażeniom (np. cukrzyca). U wszystkich osób zdrowych powyżej 65. roku życia, z uwagi na spadek odporności i zwiększoną podatność na zakażenia wywołane *Streptococcus pneumoniae* zaleca się wykonanie jednorazowo szczepienia ochronnego przeciwko tej bakterii (nieskonjugowaną szczepionką 23-walentną, a od 2012 roku nowo zarejestrowaną w krajach Unii Europejskiej i USA szczepionką skoniugowaną 13-walentną). Te same zalecenia dotyczą również chorych na PBL, co zostanie omówione w dalszej części pracy.

Znaczenie zakażeń w patogenezie PBL

Zapobieganie i leczenie powikłań związanych z zakażeniami powinno stać się jednym z najważniejszych celów klinicznych w PBL. Eliminacja lub zmniejszenie częstości nawracających zakażeń będących najczęstszą przyczyną zgonów u chorych może znacząco poprawić komfort życia pacjentów oraz, być może, wydłużyć czas przeżycia. Ponadto istnieje coraz więcej doniesień na temat roli zakażeń bakteryjnych i wirusowych w patogenezie, rozwoju i progresji PBL. Przewlekłe i nawracające zakażenia prowadzą do aktywacji i/lub anergii komórek układu odpornościowego, w tym białaczkowych limfocytów B oraz wydzielania wielu cytokin indukujących proliferację i hamujących apoptozę komórek nowotworowych. U chorych na PBL wykazano wysoką ekspresję markerów aktywacji CD25 i CD69, zarówno na białaczkowych komórkach B, jak i na prawidłowych limfocytach T, która związana była z gorszym rokowaniem i szybszym przebiegiem choroby [11, 12].

Aktywacja limfocytów i zwiększenie ekspresji antygenów CD25 i CD69 zachodzi pod wpływem stymulacji antygenowej przez różne patogeny, najczęściej bakteryjne i wirusowe, które w stanach obniżonej odporności wywołują częste i poważne zakażenia. Związek między przewlekłym zakażeniem a rozwojem nowotworu jest udowodniony w przypadku raka wątroby i zakażeń wirusami WZW B i C, raka szyjki macicy i zakażenia HPV, raka/chłoniaka żołądka i zakażenia *Helicobacter pylorii* oraz wielu nowotworów indukowanych przez zakażenie EBV. W PBL takiego związku nie udowodniono, ale wiele danych z literatury wskazuje na potencjalną rolę bakterii otoczkowych. Badania ostatnich lat sugerują, że ciężkie i częste zapalenia płuc wywołane między innymi przez *Streptococcus pneumoniae* i zakażenia spowodowane przez *Herpes zoster* mogą odgrywać rolę w patogenezie PBL. Badania te przeprowadzono na dużych grupach chorych, ponad 10 000 pacjentów w badaniach amerykańskich i ponad 4000 w badaniach skandynawskich [13, 14]. Zakażenia *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* są najczęstszą przyczyną zapaleń płuc u „zdrowych” osób starszych, bez choroby nowotworowej. U chorych na PBL, z uwagi na podeszły wiek i zaburzenia odporności z nim związane, *Streptococcus pneumoniae* stanowi poważne zagrożenie łącznie z rozwojem inwazyjnej choroby pneumokokowej [15]. Wśród czynników patogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój zakażeń u chorych na PBL dominują bakterie (67%), w mniejszym stopniu wirusy (25%) i najrzadziej grzyby (7%) [16]. Wprowadzenie w ostatnich latach analogów puryn i przeciwciał monoklonalnych, takich

jak alemtuzumab, do arsenału terapeutycznego zmieniło spektrum zakażeń obserwowanych u chorych na PBL. Poza najczęściej występującymi zakażeniami bakteriami Gram-dodatnimi, coraz częściej spotykamy infekcje Gram-ujemne, wirusowe (opryszczka) i grzybicze (*Candida*), co związane jest z upośledzeniem funkcji limfocytów T indukowanym przez nowe leki [8].

Czynniki etiologiczne zakażeń

Czynniki etiologiczne zakażeń są inne u chorych nieleczonych pozostających w obserwacji (strategia *wait and watch*) i inne u chorych poddawanych immunosupresyjnemu działaniu leków stosowanych w terapii PBL. U chorych pozostających bez leczenia dominują zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), o wiele rzadziej spotyka się u nich zakażenia grzybicze i oportunistyczne. Natomiast u pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią infekcje są również powodowane przez *Staphylococcus aureus* i bakterie Gram-ujemne, takie jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* [1, 2]. Rodzaj terapii w istotny sposób wpływa na spektrum powikłań infekcyjnych. Czynniki etiologiczne zakażeń są inne u pacjentów poddawanych chemioterapii w porównaniu z immunochemioterapią (w tym przypadku częściej spotykamy zakażenia wirusowe). Jak już wcześniej wspomniano, spektrum zakażeń uległo znacznym zmianom w ostatnich latach z uwagi na coraz częściej stosowaną agresywną terapię przeciwnowotworową prowadzącą do poważnych uszkodzeń barier skórnych i śluzówkowych, a także coraz powszechniejsze, profilaktyczne stosowanie chinolonów. Obecnie ziarniaki Gram-dodatnie odpowiedzialne są za około 60–80% bakteriemii u chorych na nowotwory, w tym nowotwory hematologiczne. Zakażenia u chorych na PBL wywoływane są głównie przez tlenowe bakterie Gram-dodatnie, w znacznie mniejszym stopniu przez drobnoustroje Gram-ujemne, beztlenowce, grzyby oraz drobnoustroje oportunistyczne. W przypadku chemioterapii, zależą one od rodzaju leku cytostatycznego i schematu leczenia (monoterapia czy terapia wielolekowa). Charakterystyczne spektrum powikłań infekcyjnych opisano dla określonych środków leczniczych. Na przykład, u chorych na PBL leczonych chlorambucylem większość infekcji jest pochodzenia bakteryjnego, są to zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i ujemne, rzadko zdarzają się zakażenia oportunistyczne. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi chlorambucyl, chorzy leczeni fludarabiną w pierwszej linii nie mają istotnie więcej poważnych zakażeń [17]. Analogi puryn: fludarabina, kladrybina i pentostatyna rozpoczęły nową erę w leczeniu PBL, która niestety wiązała się z pojawieniem się nowego spektrum zakażeń związanych z selektywnym uszkodzeniem linii komórek T [8]. Głęboki i długotrwały spadek liczby limfocytów T CD4+, którego mediana często jest niższa niż < 200/ml, obserwowany w 2.–3. miesiąca leczenia, przyczynia się do zwiększenia częstości zakażeń oportunistycznych. Najczęstsze z nich to infekcje wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* stanowiące ok 33% tych zakażeń [18]. Drugi lek z tej grupy, kladrybina, nie wpływa istotnie na zwiększenie częstości zakażeń w porównaniu z fludarabiną. Poza zakażeniami oportunistycznymi

związanymi z leczeniem analogami puryn pojawiły się zakażenia grzybicze, może niezbyt liczne, ale o bardzo ciężkim przebiegu klinicznym. Leczenie alemtuzumabem często powoduje zakażenia oportunistyczne. Największym problemem jest reaktywacja zakażenia CMV, występująca u 10–25% pacjentów leczonych tym przeciwciałem. Pozostałe dwa przeciwciała, rytuksymab i ofatumumab, nie wpływają istotnie na zwiększenie częstości ani zmianę spektrum zakażeń [19]. Ostatnich kilkanaście lat stosowania nowych leków spowodowało wyraźny wzrost liczby zakażeń grzybiczych u chorych na PBL. Obniżona odporność, wcześniejsze leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania lub kortykosteroidami, uszkodzenie śluzówek i ich kolonizacja przez grzyby to najważniejsze czynniki predysponujące do zakażeń grzybiczych. Punktem wyjścia kandydozy jest zwykle źródło endogenne, głównie przewód pokarmowy, rzadziej żywność. Większość zakażeń grzybiczych wywoływana jest przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (głównie *C. albicans* i *C. tropicalis*) oraz grzyby pleśniowe *Aspergillus spp.* (przede wszystkim *A. fumigatus* i *A. flavus*) [8].

Profilaktyka zakażeń u chorych na PBL

W świetle przedstawionych powyżej danych, profilaktyka zakażeń u chorych na PBL ma istotne znaczenie, szczególnie u pacjentów, u których planowana jest terapia z wykorzystaniem leków w znacznym stopniu upośledzających funkcjonowanie układu odpornościowego. W chwili obecnej brak jest standardowych zaleceń dotyczących profilaktyki przeciwinfekcyjnej u chorych na PBL. W większości publikacji dotyczących tego tematu, u chorych leczonych według schematów zawierających fludarabinę lub alemtuzumab zaleca się jako profilaktykę preparat *sulfamethoxazol-trimethoprim*, stosowany 3 dni w tygodniu w trakcie leczenia oraz przez okres 2 miesięcy od zakończenia fludarabiny, a w przypadku alemtuzumabu przez okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia [2]. Ten sposób postępowania zapobiega wielu zakażeniom bakteryjnym i *Pneumocystis jirovecii*, jest niedrogi i najczęściej dobrze tolerowany przez chorych. Acyklowir jest zazwyczaj skuteczny w zapobieganiu zakażeniom wirusami z rodziny *Herpes*, zwłaszcza u chorych leczonych fludarabiną i/lub przeciwciałami monoklonalnymi (zalecana dawka: 400 mg dwa razy dziennie) [2]. U chorych z nawracającymi zakażeniami wirusami *Herpes* dawka leku powinna wynosić 800 mg dwa razy dziennie [2]. Należy pamiętać o monitorowaniu 1 x w tygodniu reaktywacji zakażenia wirusem CMV u chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia alemtuzumabem (ocena ilościowa metodą PCR lub antygenemia pp65). Profilaktyka przeciwgrzybicza nie jest rutynowo zalecana, jakkolwiek flukonazol należy rozważyć w przypadku kolonizacji i grzybiczego zapalenia śluzówek u chorych z przedłużającą się neutropenią. Podobnie, rutynowo nie jest zalecane profilaktyczne stosowanie immunoglobulin, należy je rozważyć u chorych z nawracającymi zakażeniami i stężeniem IgG < 500 mg/dl [8]. Takie postępowanie wpływa na zmniejszenie częstości zakażeń bakteryjnych, natomiast nie wpływa na częstość zakażeń wirusowych i grzybiczych i nie wpływa na czas przeżycia.

Szczepienia ochronne u chorych na PBL

Bardzo istotne znaczenie ma nie tylko właściwe leczenie zakażeń, ale również ich profilaktyka. Chorzy na PBL są bardziej podatni na zakażenia w porównaniu z chorymi na guzy łagodne, stąd też wymagają oni szczególnej uwagi dotyczącej zapobiegania i zwalczania zakażeń. Próba zahamowania za pomocą szczepień profilaktycznych tego błędnego koła nawracających zakażeń, które poza wpływem na przebieg choroby w istotny sposób zagrażają życiu i utrudniają czy przerywają na pewien czas leczenie, powinna stać się ważnym elementem postępowania terapeutycznego w PBL. Coroczne szczepienia przeciwko grypie i szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym powinny być brane pod uwagę na samym początku choroby w chwili ustalenia rozpoznania PBL, kiedy zaburzenia w układzie odpornościowym są najmniejsze [20, 8]. Nawet bez leczenia immunosupresyjnego, z każdym miesiącem i rokiem trwania choroby pogarsza się funkcja układu odpornościowego, co powoduje coraz słabszą odpowiedź na szczepienia profilaktyczne. Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień u chorych na PBL zależy od stopnia zaburzeń immunologicznych. Generalną zasadą jest, że chorych na PBL, u których stwierdzono ciężkie zaburzenia odporności, nie należy szczepić „żywymi szczepionkami”, zarówno bakteryjnymi jak i wirusowymi. Ryzyko rozwoju choroby zakaźnej wywołanej żywym atenuowanym wirusem lub bakterią zawartą w szczepionce jest w tej grupie bardzo wysokie. Jest to czasowe przeciwwskazanie do szczepień, które mogą być wznowione po powrocie prawidłowej funkcji układu odpornościowego. Natomiast inaktywowane szczepionki są w takim samym stopniu bezpieczne u chorych na PBL, jak u osób z prawidłową odpornością. Do szczepionek zalecanych przez ekspertów z dziedziny PBL, takich jak Kanti Rai czy Michael Keating, należą szczepienia przeciwko grypie i przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. U chorych na PBL zaleca się szczepienia ochronne przeciw grypie, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, pomimo często słabej odpowiedzi immunologicznej na antygeny zawartej w tych szczepionkach i pomimo licznych kontrowersji dotyczących szczepień ochronnych w tej chorobie.

Ocena układu odporności przed wykonaniem szczepień ochronnych i monitorowanie odpowiedzi na szczepienia

Skuteczność szczepień ochronnych u chorych na PBL w istotny sposób zależy od stopnia upośledzenia odporności, dlatego też przed wykonaniem szczepień ważna jest ocena stanu układu odpornościowego. Brak lub niewłaściwa ocena stopnia zaburzeń odporności może wiązać się z nieskuteczną immunizacją ww. chorych. W Polsce, gdzie szczepienia ochronne u chorych na nowotwory wykonywane są bardzo rzadko, najczęściej nie wykonuje się badań oceniających stan układu odpornościowego decydującego o skuteczności szczepień. Ocena układu odporności, która pozwoli na podjęcie decyzji o zakwalifikowaniu chorych do szczepień, powinna obejmować przede wszystkim badanie stężenia głównych klas immunoglobulin IgG, IgA, IgM oraz

odsetka i liczby bezwzględnej limfocytów T. Istotna jest również ocena skuteczności szczepień, polegająca na ocenie stężenia swoistych IgG przeciw antygenom zawartym w szczepionce. Od dwóch lat w Zakładzie Immunologii Klinicznej UM w Lublinie z powodzeniem stosuje się test oparty na ocenie plazmoblastów po siedmiu dniach od szczepienia. Brak wzrostu odsetka i bezwzględnej liczby plazmoblastów w 7. dniu po szczepieniu jest równoznaczny z brakiem odpowiedzi na szczepienie i sugeruje konieczność powtórnej immunizacji tą samą lub inną szczepionką, możliwa jest też immunizacja większą dawką antygeny. Ten prosty i stosunkowo niedrogi test pozwala na indywidualną i szybką ocenę odpowiedzi na szczepienie u każdego chorego, zanim zostaną wykonane badania poziomu swoistych przeciwciał przeciwko antygenom zawartym w szczepionce. Ocena swoistych przeciwciał, której w Polsce praktycznie się nie wykonuje, wymaga zebrania surowic od większej liczby chorych w celu obniżenia kosztów tego badania. Badania Jacobson i wsp. wykazały, że powtórna immunizacja po miesiącu, w przypadku słabej odpowiedzi na szczepienie przeciw grypie, powoduje lepszą odpowiedź [21]. Wydaje się, że u chorych na PBL ze słabą odpowiedzią na szczepienie powtórna immunizacja lub zastosowanie szczepionek skoniugowanych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* może przyczynić się do lepszej prewencji nawracających zakażeń. Ma to istotne znaczenie w świetle badań Griffiths i wsp., którzy wykazali, że niski poziom swoistych przeciwciał przeciwko pneumokokom u chorych na PBL był szczególnie związany z ciężkimi i nawracającymi zakażeniami (przy poziomie istotności $p \leq 0,00001$). Wymaga to jednak monitorowania odpowiedzi na szczepienia (ocena poziomu przeciwciał i plazmoblastów przed i po szczepieniu).

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Badania odpowiedzi na szczepienia i szczepienia ochronne są prowadzone przez Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie we współpracy z kilkoma ośrodkami hematologicznymi w Polsce w ramach grantu NCN Nr DEC-2012/05/B/NZ6/00792.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez

lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Lee JS, Dixon D, Kantarjian H, Keating MJ, Talpaz P. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987;69(929-936):2.
- [2] Annamaria Nosari. Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia Mediterr. *J Hematol Infect Dis* 2012;4(1):e2012070.
- [3] Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risks factors and impact on survival and treatment. *Leuk Lymphoma* 1994;13:203–214.
- [4] Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55(2):197–209.
- [5] Itola M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992;48:266–270.
- [6] Francis S, Karanth M, Pratt G. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006;107(5):1023–1033.
- [7] Clifford R, Schuh A. State-of-the-Art Management of Patients Suffering from Chronic Lymphocytic Leukemia Clinical Medicine Insights. *Oncology* 2012;6:165–178.
- [8] Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;332–338.
- [9] Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89(3):374–377.
- [10] Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;450–456.
- [11] Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood* 2004;103(12):4389–4399.
- [12] Damle RN, Ghiotto F, Valetto A. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes. *Blood* 2002;99(11):4087–4093.
- [13] Landgren O, Gridley G, Check D, Caporaso NE, Morris Brown L. Acquired immune-related and inflammatory conditions and subsequent chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;139(5):791–798.
- [14] Landgren O, Rapkin JS, Caporaso NE. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(5):2198–2201.
- [15] Kyaw MH, Rose Jr CE, Fry AM. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192(3):377–386.
- [16] Molteni A, Nosari A, Montillo M, Cafro A, Klersy C, Morra E. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 2005;90:1145–1147.
- [17] Eichorst BF, Busch R, Stilgerbauer S, the German CLL Study Group. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382–3391.
- [18] Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: A role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995;49:135–145.
- [19] Shulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, et al. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:3115–3120.
- [20] Sinisalo M, Vilpo J, Itälä M, Väkeväinen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007;26(1):82–87.
- [21] Jacobson DR, Ballard HS, Silber R, Ripps CS, Smith JA, Schiffman GS. Antibody response to pneumococcal immunization in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1988;72(suppl 1):205a.