

Sekundární protilátkové imunodeficience – novinky v diagnostice a léčbě

Tomáš Milota

Ústav imunologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

Sekundární protilátkové imunodeficience (SAD) jsou heterogenní skupinou onemocnění získaných poruch imunity, které vznikají působením řady vnitřních a vnějších faktorů. Na rozdíl od primárních protilátkových imunodeficitů bývají doprovázeny postižením dalších složek imunitního systému, ať již v rámci samotného onemocnění, nebo jako následek jeho léčby. Součástí obrazu bývá neutropenie, lymfopenie, hypokomplementemie apod. SAD můžeme dle etiologie rozdělit na ztrátové hypogamaglobulinemie a na SAD spojené s narušenou tvorbou protilátek. Laboratorně hodnotíme celkové hladiny imunoglobulinů, specifických protilátek včetně diagnostické vakcinace, kterou obvykle vedle celkových hladin imunoglobulinů hodnotíme vyšetřením specifických protilátek a diagnostickou vakcinací. Závažnost imunodeficience spolu s frekvencí infekcí určuje i jejich etiologie a tíže. Základním terapeutickým přístupem je snížení rizika infekcí. K tomuto cíli obvykle využíváme tři základní léčebné pilíře – antibiotickou profylaxi, očkování a imunoglobulinovou substituční terapii.

Klíčová slova: sekundární protilátkový imunodeficit, antibiotická profylaxe, očkování, imunoglobulinová substituční terapie.

Secondary antibody deficiency – novel diagnostic and therapeutic approaches

Secondary antibody immunodeficiencies (SAD) are a heterogeneous group of diseases of acquired immune disorders that arise under broad spectrum of internal and external factors. Unlike primary antibody immunodeficiencies, they are often accompanied by multiple components of the immune system being affected, either within the disease itself or as a result of its treatment. The picture is often accompanied by neutropenia, lymphopenia, hypocomplementemia, etc. According to etiology, SAD can be divided into loss hypogammaglobulinemia and SAD associated with impaired antibody production. We assess the total levels of immunoglobulins and specific antibodies in laboratory diagnostics, including diagnostic vaccination. The severity of immunodeficiency, along with the frequency of infections, is also determined by their etiology and severity. The basic therapeutic approach is to reduce the risk of infections. To reach it, we usually use three basic treatment pillars – antibiotic prophylaxis, vaccination, and immunoglobulin replacement therapy.

Key words: secondary antibody deficiency, antibiotic prophylaxis, immunoglobulin replacement therapy.

Úvod

Imunodeficience můžeme dle etiologie rozdělit na vrozené (IEI, z angl. Inborn errors of Immunity) a získané (SID, z angl. Secondary ImmunoDeficiencies). IEI jsou vzácná onemocnění vznikající na genetickém podkladu. Jejich prevalence je známá díky mezinárodním a národním registrům, jako je evropský registr (ESID Registry) (1) a český Národní registr primárních imunodeficiencí (2). Na základě převažujících poruch je klasifikujeme do 10 základních skupin. Nejvýznamněji zastoupenou skupinou jsou primární protilátkové

imunodeficience (PAD, z angl. Primary Antibody Deficiencies), které reprezentují více než polovinu všech pacientů s IEI. Z této skupiny onemocnění pak nejčastěji diagnostikujeme selektivní IgA deficit (prevalence 1 : 150 – 1 : 1000) (3) a běžný variabilní imunodeficit (1 : 25 000 – 1 : 50 000) (4). Pro většinu IEI máme také dostupná dobře definovaná diagnostická kritéria. Oproti tomu sekundární protilátkové imunodeficience jsou velmi heterogenní skupinou poruch imunity. Jejich prevalence není zcela známá, ale odhaduje se, že vrozené poruchy tvorby protilátek převyšují přibližně 30násobně. Vznikají

působením řady vnitřních a vnějších faktorů. Etiopatogeneticky se SAD mohou rozdělovat do několika skupin:

- 1) SAD spojená s onemocněním (infekce, malignity),
- 2) iatrogenní (imunosuprese, cytostatika),
- 3) spojené se ztrátami bílkovin (nefrotický syndrom, exsudativní enteropatie, těžké popáleninové stavy nebo závažná atopická dermatitida),
- 4) vzniklé působením vnějších faktorů (malnutrice, radiační záření)
- (5) (Obr. 1).

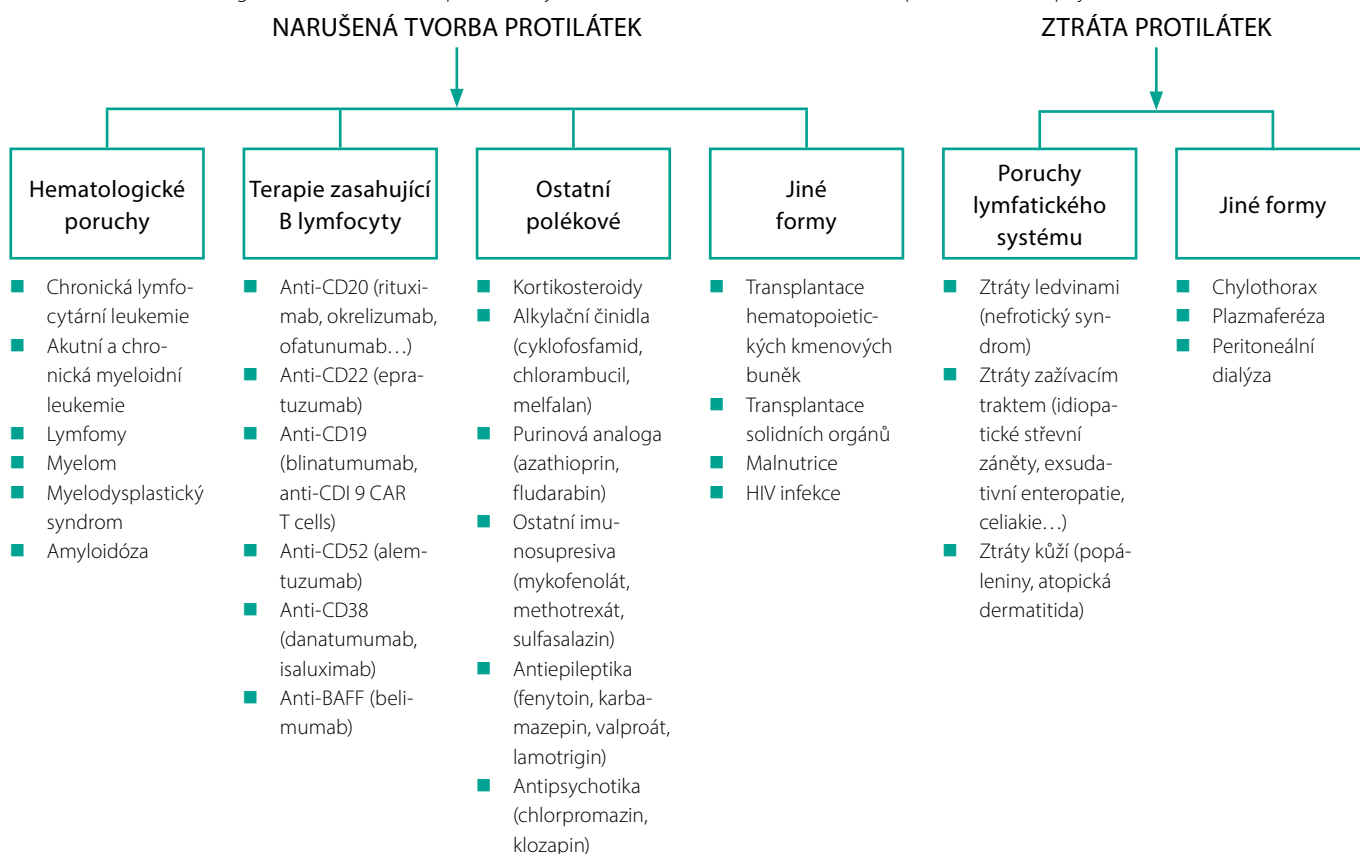
Defektní tvorba protilátek ale může být doprovázena také porušenou funkcí dalších složek imunitního systému, ať již v rámci samotného základního onemocnění, nebo následné terapie. U chronické lymfocytární leukemie (CLL) nebo mnohočetného myelomu (MM) bylo popsáno snížení počtu, narušení vývoje či efektorových funkcí u řady buněčných subpopulací jako T lymfocyty, NK nebo dendritické buňky (Obr. 2). Tyto změny obvykle podporují protizánětlivé prostředí a růst nádoru, zároveň významně prohlubují imunodeficit a náchylnost k infekcím (6, 7). Řada těchto změn má i důležitý prognostický význam. Infekční komplikace jsou přítomné až u 80 % všech pacientů s CLL, významně přispívají k mortalitě (50–60 % úmrtí u pacientů s CLL souvisí s infekcemi). Zatímco hypogamaglobulinemie predisponuje k závažným respiračním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi, jako je *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* či *Haemophilus influenzae*. Bakteriální infekce respiračního traktu se rozvíjejí především u pacientů léčených B-depleční (anti-CD20) terapií. Riziko závažných bakteriálních infekcí dále zvyšují i deficity v systému komplementu. Defekt minimálně jedné složky

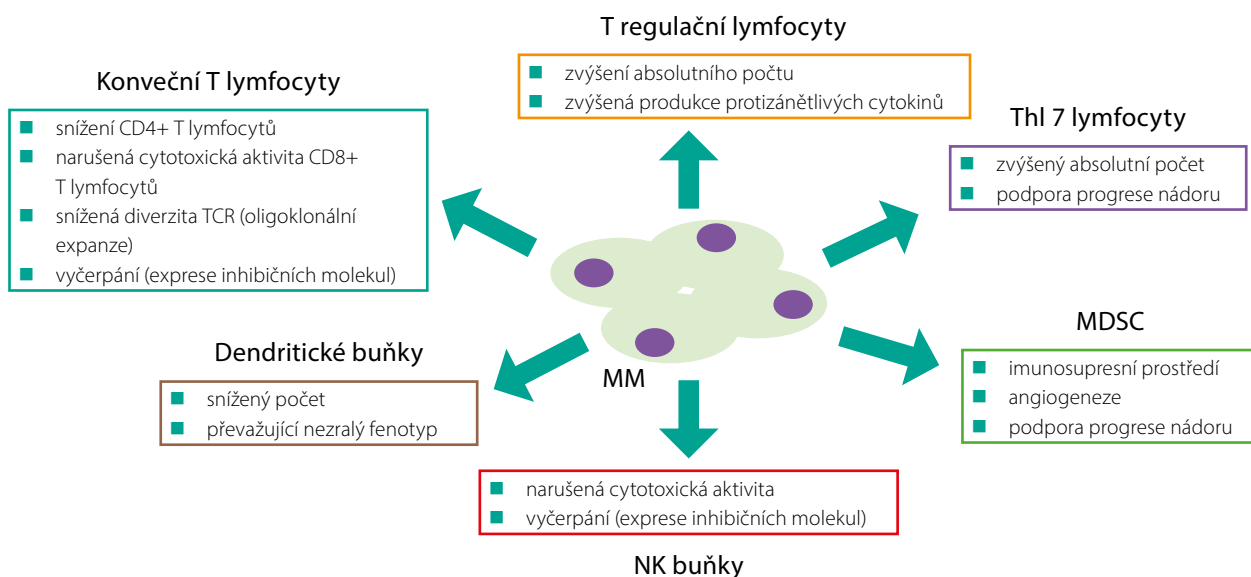
komplementu byl popsán u většiny pacientů v pozdní fázi onemocnění. Vzhledem k tomu, že anti-CD20 depleční léčby je u pacientů s CLL obvykle podávána v režimech s dalšími chemoterapeutiky, může být klinický obraz komplikován i jinými infekcemi. Septické stavy a závažné mykotické infekce byly popsány hlavně u pacientů s neutropenií (8). Rozvoj neutropenie byl popsán u pacientů léčených například alkylačními činidly (chlorambucil, bendamustin), purinovými analogy (fludarabin, kladribin), inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (ibrutinib, akalabrutinib), ale také u pacientů s anti-CD20 depleční terapií. V případě B depleční terapie k rozvoji neutropenie může dojít i s odstupem několika měsíců od zahájení léčby. Těžké virové infekce způsobené herpetickými viry (VZV, CMV, EBV) a infekce *Pneumocystis jirovecii* pak souvisí především se závažnými lymfopeniemi (anti-CD52 monoklonální protilátka alemtuzumab) (9). Z dlouhodobého hlediska musíme zvažovat i rozvoj trvalého orgánového poškození, jako jsou bronchiektázie nebo chronická obstrukční plicní nemoc v důsledku recidivujících respiračních infekcí, které jsou pro sekundární protilátkové imunodeficiency typické. Věk, dávka a délka trvání léčby, přítomnost dalších komorbidit byly nejvýznamnějšími rizikovými faktory spojenými s těmito komplikacemi (10–12). Diagnostika a léčba sekundárních imunodeficiencí je proto obrovskou výzvou. Tento přehledný článek si klade za cíl shrnout nejvýznamnější pokrok v této oblasti.

Diagnostika

Nezbytným krokem v diagnostice SAD je anamnéza. Aktivně pátráme po známkách významných infekcí. Spíše než frekvence nás zajímá jejich charakter, respektive závažnost a původce (oportunní patogeny). K tomuto účelu můžeme využít také 10 varovných znaků primárních

Obr. 1. Diferenciální diagnostika sekundárních protilátkových imunodeficiencí s narušenou tvorbou protilátek nebo spojené se ztrátami



Obr. 2. Vliv buněk mnohočetného myelomu na buňky přirozené a adaptivní imunity**Tab. 1.** Varovné znaky primárních imunodeficiencí (PID) zahrnující závažné infekce

10 varovných znaků PID u dětí	10 varovných znaků PID u dospělých
1) Čtyři nebo více zánětů středního ucha za rok	1) Dva nebo více zánětů středního ucha za rok
2) Dvě nebo více závažných infekcí vedlejších dutin nosních za rok	2) Dvě nebo více závažných infekcí vedlejších dutin nosních za rok při vyloučení alergie
3) Dva nebo více měsíců na ATB s omezeným efektem	3) Jeden nebo více zápalů plic více než 1 rok po sobě
4) Dva nebo více zápalů plic za rok	4) Chronický průjem s váhovým úbytkem
5) Porucha růstu nebo váhové přírůstku u novorozenců	5) Recidivující virové infekce
6) Recidivující kožní nebo orgánové abscesy	6) Nutnost opakovaného intravenózního podání ATB
7) Perzistující mykotické infekce v dutině ústní nebo na kůži	7) Recidivující kožní nebo orgánové abscesy
8) Nutnost intravenózního podání ATB	8) Perzistující mykotické infekce v dutině ústní nebo na kůži nebo jiné lokalizaci
9) Dvě nebo více závažných infekcí charakteru sepse	9) Infekce atypickými mykotickými bakteriemi
10) Rodinný výskyt vrozených poruch imunity	10) Rodinný výskyt vrozených poruch imunity

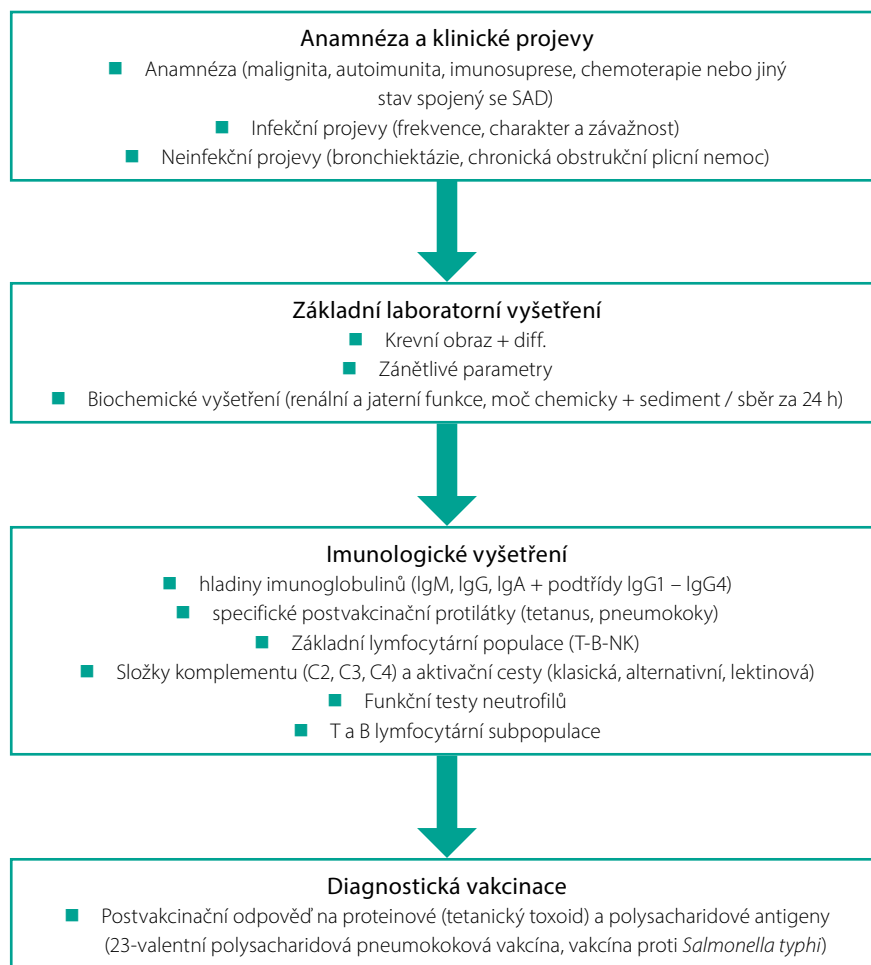
imunodeficiencí, které byly validovány i pro potřeby u sekundárních poruch imunity (13) (Tab. 1).

Mezi nejvýznamnější rizikové znaky, které mohou na rozvoj SID poukazovat, patří výskyt pneumonií (Odd Ratio, OR 325), intravenózní podání antibiotik (OR 31), mykotické infekce úst a kůže (OR 13), porucha růstu a váhového přírůstku u dětí (OR 79).

Dále pátráme po anamnéze maligního či autoimunitního onemocnění spojeného s podáním imunosupresivní léčby nebo chemoterapie a dalších možných příčinách hypogamaglobulinemie. Z prognostického hlediska je důležité především odlišit ztrátové hypogamaglobulinemie, které jsou obvykle považovány za prognosticky příznivější z důvodu zachovalé tvorby specifických protilátek a obvykle nižšího rizika závažných infekcí, od hypogamaglobulinemií spojených s narušenou tvorbou protilátek. K tomu nám pomáhá vyšetření specifických protilátek. Mimo sérové hladiny imunoglobulinů IgM, IgG, IgA (popřípadě podtržidy IgG1 – IgG4) tedy vyšetřujeme i specifické post-vakcinační protilátky proti proteinovým a polysacharidovým antigenům. Pátráme i po jiných poruchách imunity, které mohou prohlubovat imunodeficit a rozšiřovat spektrum možných infekcí. Vylučujeme hlavně neutropenii (KO+diff.), deficit komplementu (C2, C3, C4 složky a aktivační cesty komplementu), lymfopenii především se snížením CD4+ T lymfocytů

(základní lymfocytární populace). V rozšířeném spektru a ve specifických situacích můžeme zvážit provedení funkčního vyšetření neutrofilů nebo vyšetření T a B lymfocytárních subpopulací (jako jsou naivní či paměťové buňky apod.). Tato vyšetření ale mohou být dostupná ve specializovaných laboratořích (14, 15) (Obr. 3). V případě nízkých hladin specifických protilátek pak provádíme diagnostickou vakcinaci, opět bychom vždy měli hodnotit odpověď na proteinové (tetanický toxoid, difterický toxoid) či polysacharidové antigeny (23-valentní polysacharidová pneumokoková vakcína, polysacharidová vakcína *Salmonella typhi*). K diagnostické vakcinaci nepoužíváme živé očkovací látky. Postvakcinační odpověď obvykle hodnotíme s odstupem 4–8 týdnů od dokončení vakcinačního schématu (Tab. 2). Obtížnější zhodnocení může být u pacientů do 2 let věku (16).

Vzhledem k možnosti pasivního přenosu protilátek provádíme diagnostické očkování před zahájením imunoglobulinové substituční terapie. Pokud je nutné provést diagnostickou vakcinaci u pacientů na již zavedené substituční terapii, volíme obvykle očkování proti patogenům, proti kterým přítomnost specifických protilátek v preparátech nepředpokládáme (např. vakcinace proti břišnímu tyfu). Pasivní přenos protilátek musíme zvažovat i v případě nepřímé, sérologické diagnostiky infekcí, kdy u pacientů s již zavedenou imunoglobulinovou substituční

Obr. 3. Schéma diagnostického postupu u sekundárních protilátkových imunodeficiency

terapií můžeme detekovat falešně pozitivní výsledky. K diagnostice infekcí bychom tak měli využívat výhradně přímé diagnostické metody, jako je detekce nukleových kyselin polymerázovou řetězovou reakcí nebo antigenu (17). Imunologické parametry pak sledujeme v pravidelných, obvykle ve 3–6měsíčních intervalech. Aktivně také pátráme po možných dlouhodobých následcích infekcí, jako jsou bronchiektázie či chronická obstrukční plicní nemoc. U vybraných pacientů tak zvažujeme provedení zobrazovacích metod a funkčního plicního vyšetření (14).

Léčba

Základním terapeutickým cílem je prevence závažných infekcí. Mimo režimových opatření zahrnujících snížení rizika infekce patří mezi základní pilíře antibiotická profylaxe, vakcinace a imunoglobulinová substituční terapie. V případě závažných infekcí by naše snaha měla vést také k optimalizaci imunosupresivní a cytostatické léčby, pokud je to v rámci terapie základního onemocnění možné. Pátráme také po komorbiditách, které mohou průběh infekcí zhoršovat, jako je bronchiální astma, gastroezofageální refluxní choroba nebo diabetes mellitus. Antibiotická profylaxe je obvykle první linií léčby a nezbytným krokem k indikaci imunoglobulinové substituční terapie. I přes negativa, jako jsou možné nežádoucí účinky a rozvoj rezistence, má antibiotická terapie své opodstatnění. RATIONAL, otevřená, randomizovaná studie fáze 2 hodnotila po dobu 12 měsíců u kohorty 63 pacientů se sekundárním protilátkovým deficitem (po léčbě CLL, MM nebo NHL)

Tab. 2. Hodnocení postvakcinační odpovědi

Vakcína	Protektivní titer protilátek
Tetanický toxoid	> 0,1–0,2 IU/ml (ELISA)
Difterický toxoid	> 0,1–0,2 IU/ml (ELISA)
Hepatitida B	10 mIU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i> typ B	1 mg/ml
Pneumokoková vakcína polysacharidová (23-valentní)	0,35 mg/ml
Pneumokoková vakcína konjugovaná (13-valentní)	1,3 mg/ml

Tab. 3. Příklady profylaktických režimů

Infekce	ATB režim
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Kotrimoxazol (400/80 denně)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Kotrimoxazol (400/80 denně)
<i>Streptococcus</i> spp.	Azithromycin (250–500 mg 3x týdně)
<i>Aspergillus</i> spp.	Itrakonazol (200 mg denně)
<i>Kandida</i> spp.	Flukonazol (400 mg denně)
HSV/VZV	Acyklovir (800 mg 2x denně)
CMV	Valgancyklovir (900 mg denně)

efektivitu imunoglobulinové substituční terapie (v dávce 400 mg/kg/měsíc) ve srovnání s antibiotickou profylaxí (kotrimoxazol 960 mg nebo doxycyklin 100 mg denně). Studie prokázala srovnatelný účinek obou přístupů. Na konci sledování bylo na léčbě imunoglobuliny 71 % a na antibiotické profylaxi 76 % pacientů. Dolní kvartil doby do první závažné infekce byl 11,1 měsíce v rameni s imunoglobulinem ve srovnání

s 9,7 měsíce v rameni s profylaktickými antibiotiky (18). Nezanedbatelný je také finanční dopad. Profylaxe imunoglobuliny nemusí být nákladově efektivní ve srovnání s profylaktickými antibiotiky (19). Antibiotickou profylaxi volíme na základě očekávaného spektra infekčních agens. Nejčastěji používané antibiotické, antimykotické a antivirotické režimy jsou uvedeny v tabulce 3.

Volbu antibiotika můžeme ovlivnit i výskyt orgánových komplikací, jako jsou bronchiektázie, u kterých je preferenčně doporučováno podání makrolidových antibiotik (20). V případě zachovalé specifické odpovědi pak provádíme očkování proti širokému spektru patogenů v kontextu aktuální epidemiologické situace. Pokud je vyšetření dostupné, snažíme se postvakcinační odpověď hodnotit sérologicky s dostatečným odstupem od vakcinace. Vyšetření provádíme opakovaně, i po dosažení protektivní hodnoty může docházet k rychlému poklesu protilátek ve srovnání se zdravými jedinci. Bez ohledu na narušenou tvorbu specifických protilátek vždy pacientům aktivně nabízíme očkování proti sezónním virovým infekcím, jako je chřipka nebo covid-19. Jedním z důvodů je zachovalá T buněčná odpověď, která hraje v imunitní reakci proti virovým infekcím důležitou roli (21, 22). Buněčná odpověď byla detekována u pacientů po očkování, i když ve srovnání se zdravými jedinci ve značně omezené míře (23). Druhým, neméně důležitým důvodem je omezená specifita protilátek přítomných v léčivých přípravcích určených k imunoglobulinové substituční terapii (17).

Imunoglobulinová substituční terapie (IRT) je pak indikovaná v případě závažných, recidivujících nebo perzistujících infekcí navzdory odpovídající antimikrobiální profylaxi v případě nízkých sérových hladin IgG pod 4 g/l a/nebo selhání postvakcinační odpovědi. Doporučená dávka je 400 mg/kg. U pacientů s nadváhou dávku vypočítáváme podle odhadované ideální hmotnosti. Dávku upravujeme především dle klinického efektu. V ideálním případě by měla předinfuzní hladina IgG dosáhnout alespoň 5–7 g/l. Vyšší hladiny (až 10 g/l) bychom měli zvažovat u pacientů se známky orgánového poškození, jako

jsou bronchiektázie či chronická obstrukční plicní nemoc. Předinfuzní sérové hladiny a klinickou odpověď monitorujeme v pravidelných 3–6měsíčních intervalech. Vzhledem k možné rekonstituci imunitního systému po ukončení základní léčby nebo dosažení remise základního onemocnění se na rozdíl od PAD pokoušíme vždy o ukončení terapie. Po 6–12 měsících od zahájení IRT v případě uspokojivého klinického stavu obvykle postupně snižujeme dávky nebo prodlužujeme aplikační intervaly až do úplného vysazení. I po vysazení pacienty nadále v pravidelných intervalech dispenzarizujeme. V případě recidivy nemocnosti pak preferujeme re-iniaci IRT v plné terapeutické dávce (14, 24). Výrazným omezením pro tento přístup je fakt, že dosud nebyly identifikovány spolehlivé markery rekonstituce imunitního systému (25). Léčbu obvykle zahajujeme přípravky k intravenóznímu podání (IVIg). V případě neúčinnosti nebo nežádoucích účinků lze provést převod na subkutánní formu (SCIG). Široká paleta přípravků k IVIG a SCIG nám umožňuje maximálně se přizpůsobit potřebám našich pacientů.

Závěr

SAD reprezentují relativně častou a velmi heterogenní skupinu poruch imunity, které mohou vznikat působením celé řady vnitřních i zevních faktorů. Etiopatogeneticky je můžeme dělit na poruchy tvorby protilátek a obvykle méně závažné ztrátové hypogammaglobulinemie se zachovalou tvorbou specifických protilátek, kterou můžeme funkčně ověřit diagnostickou vakcinací. Tu provádíme vždy neživými očkovacími látkami s obsahem jak proteinových (např. tetanický toxoid), tak polysacharidových antigenů (23-valentní pneumokoková vakcína). Klinicky se SAD manifestují především recidivujícími nebo chronickými bakteriálními infekcemi dýchacích cest. Klinický obraz může být ale ovlivněn i dalšími poruchami imunitního systému, jako je lymfopenie, neutropenie, deficit v systému komplementu apod. Nutné je také pátrat po chronických změnách vznikajících v důsledku opakovaných infekcí, jako jsou bronchiektázie nebo chronická obstrukční plicní nemoc.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kindle G, Alligon M, Albert MH, et al. Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome—an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients. *Journal of Human Immunology*. 2025;1(3).
- Chovancova Z, Hlavackova E, Hakl R et al. First report from the Czech national registry of inborn errors of immunity (2012–2025). *Front Immunol*. 2025;16.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Vol. 85, *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017.
- Weifenbach N, Schneckenburger AAC, Lötters S. Global Distribution of Common Variable Immunodeficiency (CVID) in the Light of the UNDP Human Development Index (HDI): A Preliminary Perspective of a Rare Disease. *J Immunol Res*. 2020.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Frontiers in Immunology*. 2019.
- Griggio V, Perutelli F, Salvetti C, et al. Immune Dysfunctions and Immune-Based Therapeutic Interventions in Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. 2020.
- Russell BM, Avigan DE. Immune dysregulation in multiple myeloma: the current and future role of cell-based immunotherapy. *Int J Hematol*. 2023;117(5).
- Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2).
- Guarana M, Nucci M. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(3):387-93.
- Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. Vol. 11, *Biology*. 2022.
- Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52.
- Opdam MAA, De Leijer JH, Den Broeder N, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2023;62(1).
- Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, et al. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol*. 2022;13.
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(5).
- Regina J, Doms J, Kampouri E, Gerber C, et al. Immunodeficiencies in Adults: Key Considerations for Diagnosis and Management. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2025;68.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2).
- Milota T, Smetanova J, Zelena H, et al. Content and specificity of the Anti-SARS-CoV-2 antibodies in solutions for immunoglobulin replacement therapy. *Int Immunopharmacol*. 2023;125:111159.

INZERCE

18. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. *Blood Adv.* 2024;8(7).
19. de Albornoz SC, Higgins AM, Petrie D, et al. Economic evaluation: immunoglobulin vs prophylactic antibiotics in hypogammaglobulinemia and hematological malignancies. *Blood Adv.* 2024;8(9).
20. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Vol. 50, *European Respiratory Journal.* 2017.
21. Janssens Y, Joye J, Waerlop G, et al. The role of cell-mediated immunity against influenza and its implications for vaccine evaluation. Vol. 13, *Frontiers in Immunology.* 2022.
22. Almendro-Vázquez P, Laguna-Goya R, Paz-Artal E. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective. Vol. 14, *Frontiers in Immunology.* 2023.
23. Sánchez-Menéndez C, Zurdo A, Corona M, et al. Immune response dynamics of SARS-CoV-2 vaccination in chronic lymphocytic leukemia individuals: a descriptive analysis. *Front Immunol.* 2025;16.
24. Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Vol. 106, *European Journal of Haematology.* 2021.
25. Patel V, Cowan J. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2020. doi: 10.1080/1744666X.2020.1788939.

INZERCE