

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб

Е.А. Дмитриева¹, Е.А. Никитин¹, Е.Е. Маркова¹, Н.Ю. Дмитриева², В.В. Птушкин¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

² ЗАО «Астон Консалтинг», ул. Шаболовка, д. 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 119049

РЕФЕРАТ

Актуальность. Инфекции являются типичным осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Рекомендации по профилактике инфекций у пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, отсутствуют, возможно, из-за недостатка данных в литературе.

Цель. Изучение частоты и характера инфекций у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, и анализ факторов, предрасполагающих к инфекциям.

Материалы и методы. Представлены данные о бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях у пациентов с ХЛЛ, получавших ибрутиниб в течение 4,2 года (с ноября 2014 г. по декабрь 2018 г.) в одном центре. Степень тяжести инфекций устанавливали в соответствии с критериями CTCAE, версия IV.

Результаты. В исследование включено 240 пациентов с ХЛЛ. Медиана возраста больных составила 65 лет (диапазон 32–91 год), было 86 (36 %) женщин, 117 (48 %) пациентов имели стадию С по Binet. Ибрутиниб в качестве монотерапии получало 204 (85 %) пациента, в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами — 36 (15 %). Медиана наблюдения составила 14,8 мес. (диапазон 1–54 мес.). Большинство пациентов ($n = 224$, 93 %) получали ибрутиниб по поводу рецидивов ХЛЛ. Медиана числа линий терапии в анамнезе составила 3 (диапазон 1–12). Нейтропения (определяемая как уровень нейтрофилов < 1000 кл./мкл) до лечения ибрутинибом была выявлена у 20 (8 %) пациентов. Глюкокортикостероиды (ГКС) вместе с ибрутинибом получало 20 пациентов. Всего было зарегистрировано 525 инфекционных эпизодов у 183 пациентов. Из них было 381 (72,5 %) бактериальных/смешанных, 115 (22 %) вирусных и 29 (5,5 %) грибковых инфекций. Среди бактериальных/смешанных инфекций 121 (32 %) эпизод расценивался как инфекция III степени, 43 (11 %) — как IV. У 7 (1,8 %) пациентов инфекции были с летальным исходом. Суммарный кумулятивный риск бактериальных инфекций III–V степени в течение 12 мес.

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated with Ibrutinib: Incidence and Predisposing Factors

EA Dmitrieva¹, EA Nikitin¹, EE Markova¹, NYu Dmitrieva², VV Ptushkin¹

¹ SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Aston Consulting, 10 bld. 3 Shabolovka str., Moscow, Russian Federation, 119049

ABSTRACT

Background. Infections are a common complication of chronic lymphocytic leukemia (CLL). The lack of recommendations for infection prevention in CLL patients treated with ibrutinib can be attributed by an insufficiency of data in the literature.

Aim. To assess the incidence and nature of infections in CLL patients treated with ibrutinib and to analyze predisposing factors.

Materials & Methods. The paper provides data on bacterial, viral, and fungal infections in CLL patients treated with ibrutinib for 4.2 years (November 2014 to December 2018) in a single center. Severity grade was determined according to CTCAE criteria (version 4).

Results. The trial included 240 CLL patients. Median age was 65 years (range 32–91), 86 (36 %) patients were female, and 117 (48 %) patients had Binet stage C. Ibrutinib as monotherapy was administered to 204 (85 %) patients, 36 (15 %) patients received it in combination with monoclonal anti-CD20 antibodies. Median follow-up was 14.8 months (range 1–54). Most patients ($n = 224$, 93 %) received ibrutinib for relapsed CLL. Median number of prior therapy lines was 3 (range 1–12). Neutropenia (specified as neutrophil level < 1000 cells/ μ L) before ibrutinib treatment was identified in 20 (8 %) patients. Glucocorticoid hormones (GCs) together with ibrutinib were administered to 20 patients. A total of 525 infectious episodes were registered in 183 patients. Out of them 381 (72.5 %) were bacterial/mixed, 115 (22 %) were viral, and 29 (5.5 %) were fungal infections. Among bacterial/mixed infections 121 (32 %) episodes were qualified as infection of grade 3 and 43 (11 %) episodes were qualified as grade 4. In 7 (1.8 %) patients infections were fatal. Within 12 months overall cumulative incidence of bacterial infections of grade 3/4 was 37 % (95% confidence interval [95% CI] 31–43 %), as for viral infections it was 28 % (95% CI 22–34 %), and as for fungal infections it was 8 % (95% CI 4–12 %). Higher cumulative incidence of bacterial infections of grade

составил 37 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 31–43 %), вирусных — 28 % (95% ДИ 22–34 %), грибковых — 8 % (95% ДИ 4–12 %). Более высокий кумулятивный риск бактериальных инфекций III–V степени наблюдался у пациентов с ≥ 3 линиями предшествующей ибрутинибу терапии (отношение рисков [ОР] 2,0; 95% ДИ 1,36–2,97), со стадией С по Binet (ОР 1,4; 95% ДИ 0,95–2,08), статусом по ECOG ≥ 2 (ОР 2,4; 95% ДИ 1,6–3,6), исходной нейтропенией (ОР 1,25; 95% ДИ 0,73–2,13), а также у мужчин (ОР 1,8; 95% ДИ 1,16–2,8; $p = 0,004$). В многофакторном анализе мужской пол (ОР 1,89; 95% ДИ 0,5–3,0; $p = 0,006$), статус по ECOG ≥ 2 (ОР 1,97; 95% ДИ 0,5–3,0) и исходная нейтропения (ОР 1,76; 95% ДИ 0,99–3,1) были значимыми и независимыми факторами риска. Кумулятивный риск любых грибковых инфекций был связан с одновременным применением ГКС (ОР 6,0; 95% ДИ 5,85–14,7) и исходной нейтропенией (ОР 2,36; 95% ДИ 0,95–5,85). Единственным показателем, статистически значимо связанным с вирусными инфекциями, было ≥ 3 линии терапии в анамнезе (ОР 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86; $p = 0,029$).

Заключение. Пациенты с исходной нейтропенией, статусом по ECOG ≥ 2 имеют наиболее высокий риск развития тяжелых бактериальных инфекций. Мы полагаем, что у этих пациентов следует рассматривать назначение антибактериальной профилактической терапии до достижения статуса по ECOG < 2 и разрешения нейтропении. Пациенты, которым одновременно с ибрутинибом назначаются ГКС, имеют высокий риск развития грибковых инфекций на любом сроке лечения. У этих пациентов следует рассматривать одновременное назначение профилактической противогрибковой терапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, инфекции, ибрутиниб.

Получено: 27 марта 2019 г.

Принято в печать: 19 сентября 2019 г.

Для переписки: Евгений Александрович Никитин, д-р мед. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene_nikitin@mail.ru

Для цитирования: Дмитриева Е.А., Никитин Е.А., Маркова Е.Е. и др. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):438–48.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-438-448

3/4 was identified in patients with ≥ 3 lines of therapy before ibrutinib treatment (hazard ratio [HR] 2.0; 95% CI 1.36–2.97), with Binet stage C (HR 1.4; 95% CI 0.95–2.08), with ECOG status ≥ 2 (HR 2.4; 95% CI 1.6–3.6), baseline neutropenia (HR 1.25; 95% CI 0.73–2.13), as well as in men (HR 1.8; 95% CI 1.16–2.8; $p = 0.004$). Multivariate analysis showed that male sex (HR 1.89; 95% CI 0.5–3.0; $p = 0.006$), ECOG status ≥ 2 (HR 1.97; 95% CI 0.5–3.0), and baseline neutropenia (HR 1.76; 95% CI 0.99–3.1) were significant and independent risk factors. Cumulative incidence of any fungal infection was associated with simultaneous use of GCs (HR 6.0; 95% CI 5.85–14.7) and baseline neutropenia (HR 2.36; 95% CI 0.95–5.85). The only parameter significantly associated with viral infections was the number of prior therapy lines ≥ 3 (HR 1.74; 95% CI 1.06–2.86; $p = 0.029$).

Conclusion. Patients with baseline neutropenia and ECOG status ≥ 2 face the highest risk of severe bacterial infections. We believe that antibacterial prophylaxis should be considered in such patients till ECOG status becomes < 2 and neutropenia resolves. Patients receiving GCs together with ibrutinib face the risk of fungal infections at any stage of treatment. In these patients the simultaneous antifungal prophylaxis should be considered.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, infections, ibrutinib.

Received: March 27, 2019

Accepted: September 19, 2019

For correspondence: Evgenii Aleksandrovich Nikitin, MD, PhD, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene_nikitin@mail.ru

For citation: Dmitrieva EA, Nikitin EA, Markova EE, et al. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated with Ibrutinib: Incidence and Predisposing Factors. Clinical oncohematology. 2019;12(4):438–48 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-438-448

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции являются типичным осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [1]. По данным датского регистра, включающего 10 455 пациентов с ХЛЛ и охватывающего почти 50-летний период наблюдения, инфекции служат основной причиной смерти у 10–20 % больных [2]. Согласно этому же регистру, смертность от прогрессирования ХЛЛ, синдрома Рихтера снижается. На этом фоне, а также за счет снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний возрастает относительная доля летальных исходов от инфекций у больных ХЛЛ [2]. Можно предположить, что с более широким применением

таргетных препаратов подобная тенденция будет усиливаться. Данные проспективных клинических и наблюдательных постмаркетинговых исследований действительно свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни больных ХЛЛ [3–5].

Наиболее существенное влияние на течение болезни и выживаемость таргетные препараты оказали у категории больных с рефрактерностью к иммунохимиотерапии. Частота тяжелых инфекций у этих пациентов наиболее высокая и составляет около 80 % [6]. На фоне современного лечения многие из этих пациентов достигают хорошего ответа, но продолжают страдать от тяжелых и угрожающих жизни инфекций.

В этой связи изучение характера инфекционных осложнений ХЛЛ, возникающих в период терапии таргетными препаратами, и анализ факторов предрасположенности к ним приобретают особое значение в настоящее время. Такой анализ позволит лучше понять необходимые меры профилактики и повысить эффективность терапии инфекций.

Одним из ключевых препаратов в лечении ХЛЛ является ибрутиниб. Он ковалентно связывается с цистеином в положении 481 тирозинкиназы Брутона (ВТК) и эффективно подавляет ее активность (50%-я ингибирующая концентрация составляет 0,5 нмоль/л). ВТК имеет ключевое значение в онтогенезе, активации, функции и жизнеспособности В-лимфоцитов [7]. Ибрутиниб нарушает взаимодействие клеток ХЛЛ с микроокружением и вызывает их апоптоз [8].

Агаммаглобулинемия Брутона характеризуется повышенной восприимчивостью к инкапсулированным пиогенным бактериям *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp.* Типичными проявлениями у детей являются отит, синусит, пневмония. У взрослых часто возникают сепсис, менингит, энтеровирусные инфекции, бактериальная диарея, характерны кожные инфекции, вызванные стрептококками группы А, *Staphylococcus aureus* [9]. ВТК имеет важное значение в онтогенезе лимфоцитов и ее отсутствие приводит к развитию агаммаглобулинемии. Если говорить о терапии ибрутинибом, то в литературе имеется множество описаний клинических случаев развития оппортунистических инфекций при применении ибрутиниба, включая пневмоцистную пневмонию, криптококкоз, грибковые инфекции [10–18]. Можно предположить, что ибрутиниб усугубляет иммунодефицит у больных ХЛЛ. Однако данные клинических исследований говорят о другом. Ибрутиниб как минимум не более иммуносупрессивен в сравнении с химиотерапией [3], офатумумабом [4], иммунохимиотерапией [19]. Обладая высокой эффективностью, он, возможно, частично исправляет иммунный дефект при ХЛЛ [20].

Резюмируя, следует отметить, что терапия ибрутинибом ставит перед нами множество вопросов. Изменился ли спектр инфекций в сравнении с историческим контролем? С чем связаны инфекции: с действием ибрутиниба или с тяжелым повреждением иммунной системы, обусловленным ХЛЛ и предшествующей терапией? Обратимы ли изменения иммунной системы?

Цель данного исследования состоит в изучении частоты и характера инфекций у больных ХЛЛ, получающих терапию ибрутинибом, а также в анализе факторов, предрасполагающих к инфекциям. Опубликованные данные по инфекционным осложнениям получены прежде всего из клинических исследований. Выборка пациентов в клинических исследованиях может не отражать реального положения дел. Мы представляем данные по характеру и частоте инфекций в группе пациентов с ХЛЛ, не подвергавшихся отбору.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены все пациенты, наблюдавшиеся в МГЦ ГКБ им. С.П. Боткина и получавшие

ибрутиниб с ноября 2014 г. по декабрь 2018 г. Диагноз ХЛЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы. Мониторинг осложнений выполнялся еженедельно в течение первых 3 мес. приема препарата и затем ежемесячно и включал сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторные тесты. Тяжесть инфекций оценивалась с помощью общих терминологических критериев по нежелательным явлениям Национального института рака США (CTCAE, версия 4). Учитывали инфекции, которые развились в любое время на фоне лечения ибрутинибом до даты последнего дня приема препарата включительно. Инвазивные грибковые инфекции определялись в соответствии с критериями Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и группы по изучению микозов Национального института аллергии и инфекционных болезней пересмотра 2008 г. [21]. Оценка эффекта проводилась ежемесячно на основании клинического осмотра, частых УЗИ и анализа крови. КТ или ПЭТ-КТ выполнялись за 3–6 мес. до начала терапии ибрутинибом, а также через 12 мес. после приема ибрутиниба, далее — ежегодно. Лабораторное исследование включало флуоресцентную гибридизацию *in situ* на делецию короткого плеча/моносомии хромосомы 17, общеклинические исследования.

В качестве исходных параметров, которые могли быть связаны с развитием инфекций на фоне лечения ибрутинибом, рассматривались возраст, пол, наличие делеции 17p, стадия С по Binet, гемоглобин менее 100 г/л, число линий терапии в анамнезе, использование флударабина на любом сроке до назначения ибрутиниба, использование флударабина в течение 24 мес. до начала терапии ибрутинибом, статус по шкале ECOG, спленэктомия в анамнезе, исходный уровень нейтрофилов. Кроме того, в анализ было включено одновременное с ибрутинибом использование антител к CD20 и глюкокортикостероидов (ГКС) длительностью более 2 нед.

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ им. С.П. Боткина. Пациенты получали ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки постоянно, ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Рутинная профилактика бактериальных, грибковых и вирусных инфекций не проводилась. Первичную профилактику котримоксазолом получало 12 пациентов, которым проводилась терапия ГКС.

Статистический анализ

Для анализа, а также для сравнения качественных и количественных данных использовались методы описательной статистики (медиана, квартили, минимум, максимум, средние, стандартные отклонения). Для сравнения показателей применяли критерий согласия χ^2 и критерий Стьюдента. Сравнение между группами проводилось с помощью одностороннего лог-рангового теста. Методом регрессионной модели Кокса осуществлялась оценка отношения рисков (ОР) между группами и его 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ). При изучении факторов, связанных с бактериальными инфекциями, в многофакторный анализ были включены все параметры, имевшие

статистическую значимость при однофакторном анализе. Сравнение частоты инфекций на 100 пациенто-месяцев осуществляли с помощью программы XL-stat. Все статистические тесты выполнялись с использованием уровня значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

В исследование включено 240 пациентов с ХЛЛ (табл. 1). Медиана возраста больных составила 65 лет (диапазон 32–91 год). Преобладали пациенты с рецидивами и рефрактерным ХЛЛ (93 %). Утрата гена *TP53* за счет делеции или моносомии имела место у 30 % больных. Ибрутиниб назначался в дозе 420 мг в сутки. Большинство пациентов (85 %) получали ибрутиниб в монорежиме. У 36 (15 %) больных одновременно с ибрутинибом проводилась терапия моноклональными антителами к CD20 (ритуксимабом или обинутузумабом). Ибрутиниб в качестве первой линии терапии получало 16 пациентов с делецией *17p*, по поводу рецидивов — 93 % больных. Медиана числа линий противоопухолевой терапии в анамнезе составила 3 (диапазон 1–12). Ритуксимаб до начала терапии ибрутинибом получало 88 % больных, флударабин — 71 %, рибомустин — 54 %, алкилирующие препараты — 82 %. Спленэктомия выполнена 7 пациентам. Уровень нейтрофилов менее 1000 кл./мкл до начала терапии ибрутинибом был у 20 (8 %) пациентов. ГКС одновременно с ибрутинибом получало 20 пациентов. В настоящем анализе учитывались больные, которые принимали ГКС в дозе более 20 мг/сут более 2 нед. Показаниями служили аутоиммунная гемолитическая анемия ($n = 12$), иммунная тромбоцитопения ($n = 6$), интерстициальный пневмонит ($n = 2$).

Выживаемость пациентов и структура смертности

Медиана наблюдения за больными составила 14,8 мес. (диапазон 1–54 мес.). При этом 140 пациентов получали ибрутиниб более 12 мес., 57 — более 24 мес. При данном сроке наблюдения 2-летняя общая выживаемость составила 71 %. Умерло 48 (20 %) пациентов. Структура причин смертности: прогрессирование и синдром Рихтера ($n = 22$, 46 %), вторые опухоли ($n = 12$, 25 %), инфекция как ведущая причина смерти ($n = 7$, 15 %), сердечно-сосудистые причины ($n = 3$; 2 — тромбоэмболия легочной артерии и 1 — острый коронарный синдром). 1 пациентка умерла от печеночной недостаточности на фоне гепатита В. В 4 наблюдениях причина смерти не установлена.

Характеристика инфекций

Никаких инфекционных осложнений не было зарегистрировано у 57 пациентов. Медиана наблюдения у этих пациентов составила 10 мес. (диапазон 1–32 мес.). По сравнению с остальными больными в этой группе 72 % получали менее 3 линий терапии ($p = 0,002$), только 1 пациент получал одновременно с ибрутинибом ГКС ($p = 0,07$) и было относительно больше женщин — 25 (44 %; $p = 0,19$). Других отличий, приближающихся к статистической значимости, не отмечено.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Всего пациентов	240
Медиана (диапазон) возраста, лет	65 (32–91)
Медиана (диапазон) числа линий терапии	3 (1–12)
Возраст	
≤ 60 лет	72 (30,0 %)
61–69 лет	91 (38,0 %)
≥ 70 лет	77 (32,0 %)
Пол	
Мужчины	154 (64,0 %)
Женщины	86 (36,0 %)
Стадия по Binet	
A	15 (6,2 %)
B	108 (45,0 %)
C	117 (48,8 %)
Делеция/моносомия <i>17p/TP53</i>	73 (30,0 %)
Первичные пациенты с <i>del(17p)</i>	16 (7,0 %)
Пациенты с рецидивами/рефрактерностью	224 (93,0 %)
Ибрутиниб в качестве 2-й линии терапии	34 (14,0 %)
Ибрутиниб в качестве 3-й линии терапии	59 (25,0 %)
Ибрутиниб в качестве 4-й и последующей линий	106 (44,0 %)
Предшествующее лечение	
Флударабин	159 (71,0 %)
Рибомустин	120 (54,0 %)
Ритуксимаб	198 (88,0 %)
Обинутузумаб	17 (7,5 %)
Офатумумаб	3 (1,3 %)
Алемтузумаб	3 (1,3 %)
Алкилирующие препараты	184 (82,0 %)
Преднизолон в монорежиме или высокие дозы	19 (8,5 %)
ГКС Антрациклины	32 (14,0 %)
Спленэктомия	7 (3,0 %)
Леналидомид	5 (2,2 %)
Кладрибин	2 (1,0 %)
АллоТКМ	1 (0,4 %)
Одновременное использование с ибрутинибом	
ГКС	20 (8,3 %)
Анти-CD20-антитела	36 (15,0 %)
Нейтропения < 1000 кл./мкл	20 (8,0 %)

аллоТКМ — аллогенная трансплантация костного мозга; ГКС — глюкокортикостероиды.

У 183 пациентов суммарно было зарегистрировано 525 эпизодов инфекционных заболеваний (табл. 2–4). Из них было 115 (22 %) эпизодов вирусных инфекций, 29 (5,5 %) — грибковых и 381 (72,5 %) — бактериальных.

Из преимущественно бактериальных инфекций чаще всего наблюдались инфекции нижних дыхательных путей (23,6 %), пневмонии (22 %), инфекции верхних дыхательных путей (18,6 %). Молниеносный септический шок был у 2 (0,5 %) больных (в обоих случаях в сочетании с пневмонией). Бактериальные инфекции мочевых путей, ЖКТ и кожи выявлялись у 9,7, 5,8 и 7,8 % пациентов соответственно. Гнойные инфекции мягких тканей, включая абсцессы и флегмоны, наблюдались у 9 (2,4 %) больных. Инфекции в период нейтропении (нейтропеническая лихорадка и мукозит на фоне нейтропении) развились у 23 (6 %) пациентов. Лихорадка без установленного очага, вне нейтропении с ответом на антибиотики наблюдалась у 7 (1,8 %) больных. Наконец, у 1 пациента диагностирован ле-

Таблица 2. Бактериальные и смешанные инфекции

Инфекция по локализации	Степень тяжести					Всего	Частота на 100 пациенто-месяцев
	I	II	III	IV	V		
Синусит		12	7			19 (5,0 %)	
Средний отит		6	4			10 (2,6 %)	
Ринит		20				20 (5,2 %)	
Тонзиллит	2	7				9 (2,4 %)	
Фарингит		6				6 (1,6 %)	
Стоматит/гингивит вне нейтропении, без признаков кандидоза		6				6 (1,6 %)	
Паратонзиллярный абсцесс			1			1 (0,3 %)	
Итого инфекций верхних дыхательных путей	2	57	12			71 (18,6 %)	1,79
Ларингит/ларинготрахеит		17	4			21 (5,5 %)	
Бронхолегочная инфекция (бронхит/обострение ХОБЛ)		55	12	2		69 (18,0 %)	
Итого инфекций нижних дыхательных путей		72	16	2		90 (23,6 %)	2,27
Пневмония (все случаи, в т. ч. смешанной этиологии)		10	37	20	10	77 (20,2 %)	
Пневмония и сепсис, септический шок					7	7 (1,8 %)	
Итого пневмоний		10	37	20	17	84 (22,0 %)	2,12
Пиелонефрит		1	1	2		4 (1,0 %)	
Цистит	2	27	2			31 (8,1 %)	
Баланопостит			1			1 (0,3 %)	
Обострение хронического простатита		1				1 (0,3 %)	
Итого инфекций мочевых путей	2	29	4	2		37 (9,7 %)	0,9
Острый холецистит			1	1		2 (0,5 %)	
Энтероколит	2	10	4			16 (4,2 %)	
Сигмоидит		1				1 (0,3 %)	
Клостридиальный колит				3		3 (0,8 %)	
Итого инфекций ЖКТ	2	11	5	4		22 (5,8 %)	0,55
Увеит				1		1 (0,3 %)	
Конъюнктивит	2	2	1			5 (1,3 %)	
Панариций		4	2			6 (1,6 %)	
Паронихии		2	2			4 (1,0 %)	
Пиодермия (стрепто-/стафилодермия, фурункул, карбункул)	2	4	7			13 (3,4 %)	
Рожистое воспаление кожи		1				1 (0,3 %)	
Итого инфекций кожи и глаз	4	13	12	1		30 (7,8 %)	0,45
Гнойная инфекция мягких тканей (абсцесс/флегмона)		2	5	2		9 (2,4 %)	
Сиалоаденит		1				1 (0,3 %)	
Лимфаденит		2	2			4 (1,0 %)	
Бурсит		2				2 (0,5 %)	
Итого инфекций мягких тканей		7	7	2		16 (4,2 %)	0,4
Нейтропеническая лихорадка			15	2		17 (4,5 %)	
Мукозит, связанный с нейтропенией		1	5			6 (1,6 %)	
Итого инфекций, связанных с нейтропенией		1	20	2		23 (6,0 %)	0,6
Лихорадка вне нейтропении, без установленного очага с ответом на антибиотики			4	3		7 (1,8 %)	
Туберкулез легких			1			1 (0,3 %)	
Итого прочих инфекций			5	3		8 (2,0 %)	
Итого инфекций			118	36	17	381 (100 %)	9,4

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

гочный туберкулез. Инфекции III степени тяжести в соответствии с критериями СТСАЕ наблюдались у 121 (32 %) больного, IV степени — у 43 (11 %). Фатальные инфекции развились у 7 (1,8 %) больных.

Вирусные инфекции были диагностированы у 115 пациентов. Из них в 49 случаях речь шла об инфекциях, предположительно не связанных с иммунодефицитом, применением ибрутиниба и моноклональных антител. В этой группе было 32 случая

острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), 12 — ротавирусных, 2 — гепатита А, 2 — гриппа. С иммунодефицитом и проводимой терапией могло быть связано 66 эпизодов вирусных инфекций. Из них зарегистрировано 44 случая *H. simplex*, 20 — реактивации *H. zoster*, 1 — цитомегаловирусного иридоциклита и 1 — реактивации вируса гепатита В у пациентки, получавшей монотерапию ибрутинибом. В анализ были включены только вирусные инфекции, связанные

Таблица 3. Вирусные инфекции

Инфекция	Степень тяжести				Всего	Частота на 100 пациенто-месяцев
	I	II	III	IV		
H. simplex	13	26	5		44 (38,0 %)	1,11
H. zoster	3	10	7		20 (17,4 %)	0,5
Цитомегаловирусный иридоциклит			1		1 (0,9 %)	
Реактивация вируса гепатита В				1	1 (0,9 %)	
Итого вирусных инфекций, ассоциированных с иммунодефицитом и/или лечением	16	36	13		65 (56,5 %)	1,6
Ротавирусная инфекция*					12 (10,4 %)	
Реактивация вируса гепатита С			1		1 (0,9 %)	
ОРВИ*					32 (27,8 %)	
Гепатит А		2			2 (1,7 %)	
Грипп					2 (1,7 %)	
Итого вирусных инфекций					115 (100 %)	2,9

* Категория, не обозначенная в СТСАЕ.

Таблица 4. Грибковые инфекции

Инфекция	Степень тяжести				Всего	Частота на 100 пациенто-месяцев
	I	II	III	IV		
Аспергиллез легких			2	2	4 (13,0 %)	0,1
Гепатолиенальный кандидоз			1		1 (3,4 %)	
Кандидоз пищевода			3	2	5 (17,0 %)	0,12
Орофарингеальный кандидоз	10	7			17 (58,6 %)	0,4
Грибковое поражение кожи	2				2 (6,9 %)	
Итого грибковых инфекций	12	13	4	4	29 (100 %)	0,7

с иммунодефицитом и/или лечением. Частота таких инфекций составила 1,6 на 100 пациенто-месяцев.

Грибковые инфекции выявлены у 29 больных. Из них у 4 пациентов диагностирован аспергиллез легких (3 — доказанный, 1 — вероятный), у 1 — подтвержденный гепатолиенальный кандидоз, у 5 — кандидозный эзофагит, у 17 — орофарингеальный кандидоз и у 2 — грибковое поражение стоп и ногтей, развившиеся на фоне приема ибрутиниба. Частота системных микозов составила 0,1 на 100 пациенто-месяцев.

Исходные характеристики пациентов и риск развития инфекций

Кумулятивный риск любых бактериальных, тяжелых бактериальных, вирусных и грибковых инфекций показан на рис. 1. Кумулятивный риск к 12-му месяцу составил для бактериальных инфекций III–V степени тяжести 37 % (95% ДИ 31–43 %), для вирусных инфекций — 28 % (95% ДИ 22–34 %), для грибковых инфекций — 8 % (95% ДИ 4–12 %).

Возраст пациентов, наличие делеции 17p, использование флударабина вообще или в течение 24 мес. до начала терапии ибрутинибом не были связаны с риском бактериальных, тяжелых бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Уровень гемоглобина коррелировал с бактериальными инфекциями, но значительно перекрывался со стадией С по Binet. В связи с этим в дальнейшем использовалась только стадия С. Одновременное с ибрутинибом использование моноклональных антител также не ассоциировалось ни с бактериальными, ни с вирусными, ни с грибковыми инфекциями.

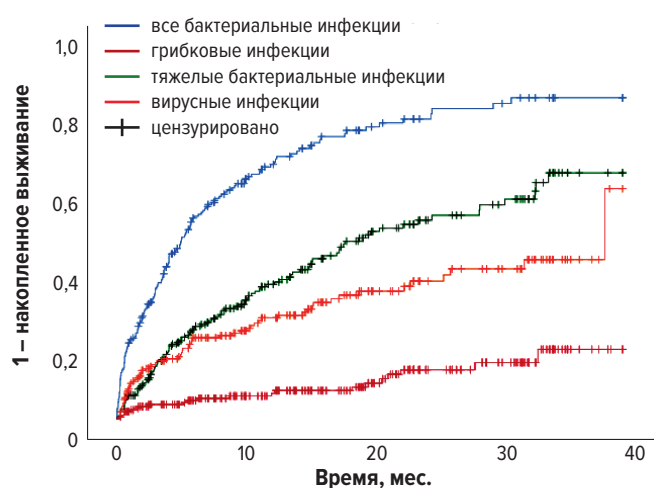


Рис. 1. Кумулятивный риск бактериальных, тяжелых бактериальных, грибковых и вирусных инфекций

Fig. 1. Cumulative incidence of bacterial, severe bacterial, fungal, and viral infections

Кумулятивный риск бактериальных инфекций III–V степени тяжести был статистически значимо выше у больных, получивших более 3 линий терапии (ОР 2,0; 95% ДИ 1,36–2,97; $p = 0,016$; рис. 2, Д), со стадией С по Binet (ОР 1,4; 95% ДИ 0,95–2,08; $p = 0,007$; рис. 2, Б), статусом по шкале ECOG ≥ 2 баллов (ОР 2,4; 95% ДИ 1,6–3,6; $p = 0,0002$; рис. 2, В), исходным уровнем нейтрофилов менее 1000 кл./мкл (ОР 1,25; 95% ДИ 0,73–2,13; $p = 0,009$; рис. 2, Г), а также у мужчин (ОР 1,8; 95% ДИ 1,16–2,8; $p = 0,004$; рис. 2, А). Другие исходные параметры не имели значения.

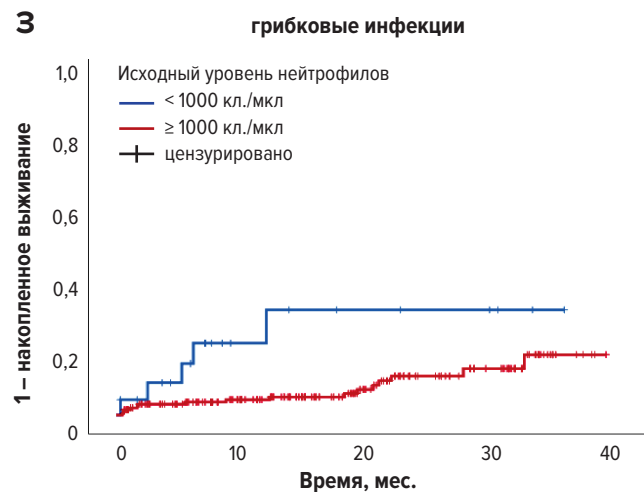
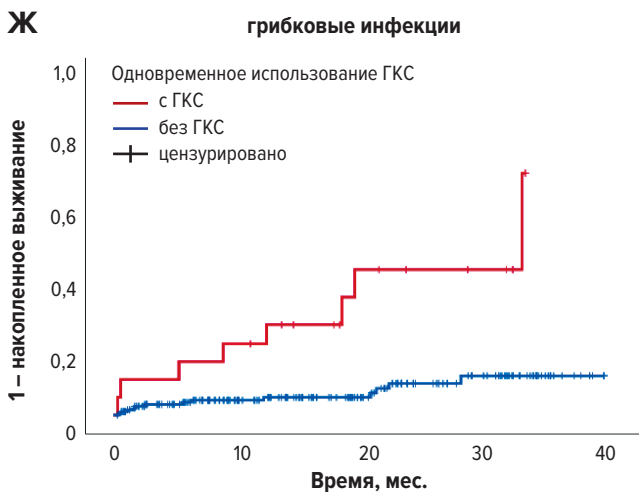
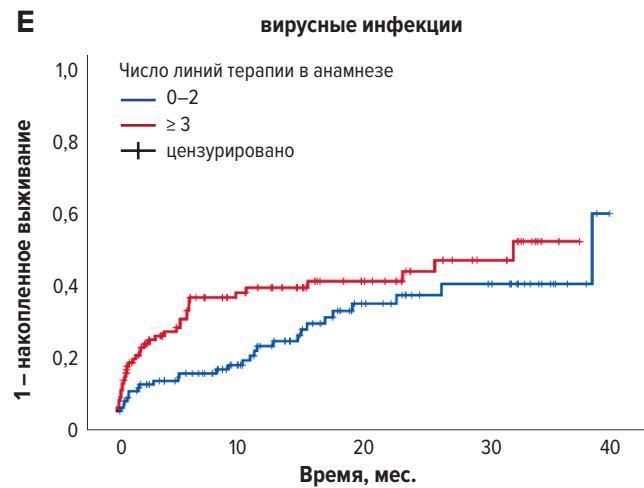
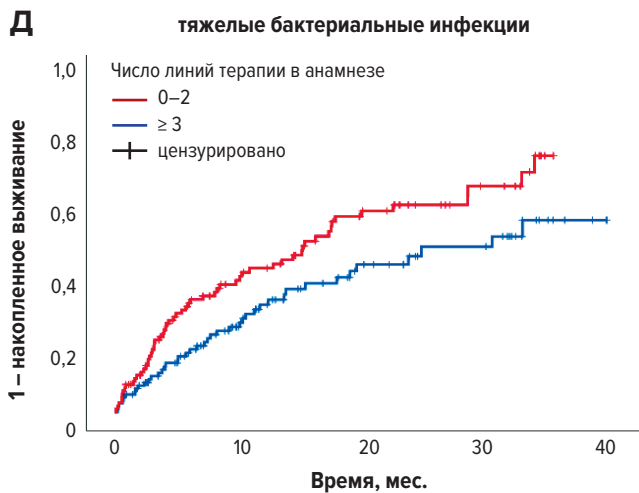
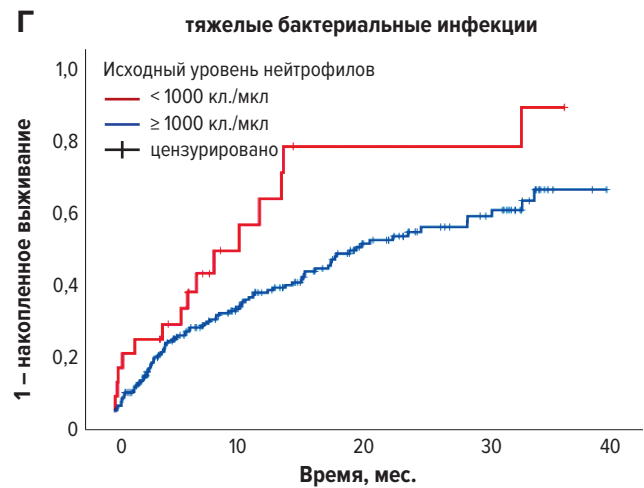
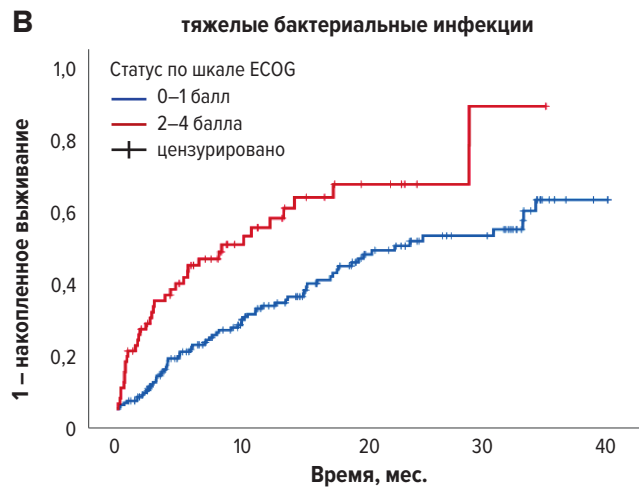
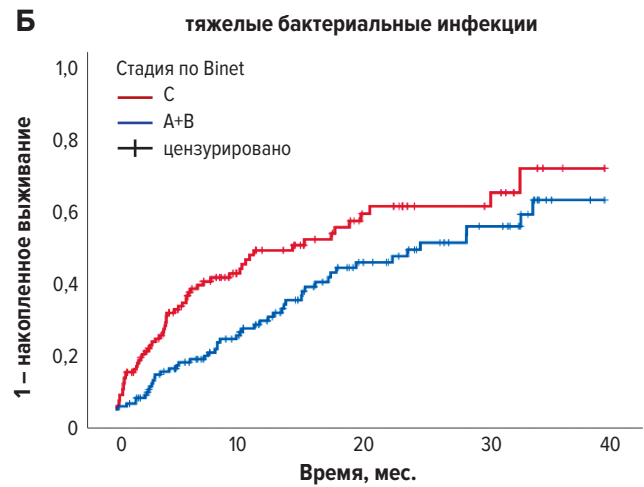
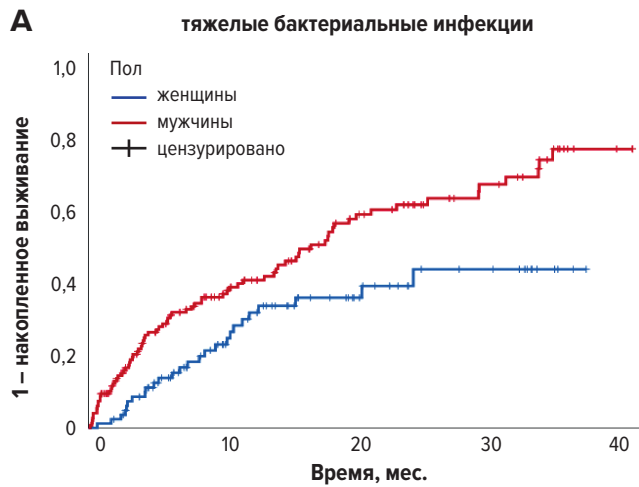


Рис. 2. Факторы, связанные с риском бактериальных, грибковых и вирусных инфекций:

А — тяжелые бактериальные инфекции у пациентов разного пола; Б — тяжелые бактериальные инфекции у пациентов с различными стадиями по Binet (С vs А+В); В — тяжелые бактериальные инфекции у пациентов с различным статусом по шкале ECOG (0–1 vs 2–4 балла); Г — тяжелые бактериальные инфекции у пациентов с различным исходным уровнем нейтрофилов (< 1000 vs ≥ 1000 кл./мкл); Д — тяжелые бактериальные инфекции у пациентов с различным числом линий предшествующей ибрутинибу терапии (0–2 vs ≥ 3); Е — вирусные инфекции у пациентов с различным числом линий предшествующей ибрутинибу терапии (0–2 vs ≥ 3); Ж — грибковые инфекции у пациентов, получавших глюкокортикостероиды (ГКС) и без таковых; Е — грибковые инфекции у пациентов с различным исходным уровнем нейтрофилов (< 1000 vs ≥ 1000 кл./мкл)

Fig. 2. Risk factors of bacterial, fungal, and viral infections:

А — severe bacterial infections in patients of different sex; Б — severe bacterial infections in patients with different Binet stages (C vs. A+B); В — severe bacterial infections in patients with different ECOG status (0–1 vs. 2–4); Г — severe bacterial infections in patients with different baseline neutrophil count (< 1000 vs. ≥ 1000 cells/μL); Д — severe bacterial infections in patients with different number of therapy lines before ibrutinib treatment (0–2 vs. ≥ 3); Е — viral infections in patients with different number of therapy lines before ibrutinib treatment (0–2 vs. ≥ 3); Ж — fungal infections in patients with and without administration of glucocorticoids (ГКС); Е — fungal infections in patients with different baseline neutrophil count (< 1000 vs. ≥ 1000 cells/μL)

Все статистически значимые параметры были включены в многофакторный анализ. В многофакторном анализе статистически значимыми и независимыми показателями риска оказались мужской пол (ОР 1,89; 95% ДИ 0,5–3,0; $p = 0,006$), статус по шкале ECOG ≥ 2 баллов (ОР 1,97; 95% ДИ 0,5–3,0; $p = 0,002$) и исходная нейтропения (ОР 1,76; 95% ДИ 0,99–3,1; $p = 0,05$) (табл. 5).

Кумулятивный риск любых грибковых инфекций был статистически значимо связан с одновременным использованием ГКС (ОР 6; 95% ДИ 5,85–14,7; $p = 0,00001$; рис. 2, Ж), исходной нейтропенией (ОР 2,36; 95% ДИ 0,95–5,85; $p = 0,009$; рис. 2, З) и спленэктомией в анамнезе ($p = 0,0001$; данные не приводятся). Единственным параметром, статистически значимо связанным с вирусными инфекциями, было число линий терапии в анамнезе: у пациентов, получивших 3 линии и более предшествующей ибрутинибу противоопухолевой терапии, кумулятивный риск был выше (ОР 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86; $p = 0,029$; рис. 2, Е).

Анализ повторяющихся инфекций

За указанный период времени у 160 (87 %) пациентов инфекции возникали более 1 раза. В этой связи мы сравнили частоту инфекций, выраженную числом на 100 пациенто-месяцев. Частота бактериальных/смешанных, вирусных и грибковых инфекций составила 9,4, 2,9 и 0,7 на 100 пациенто-месяцев соответственно. Результаты сравнения представлены в табл. 6. Частота бактериальных, грибковых и вирусных инфекций не была связана с возрастом, наличием делеции 17p, использованием флударабина при любом сроке до назначения ибрутиниба.

Бактериальные/смешанные инфекции III–V степени тяжести были статистически значимо связаны с 3 линиями противоопухолевой терапии в анамнезе и более (3,6 vs 2,3; $p = 0,002$), статусом по шкале ECOG ≥ 2 баллов (5,72 vs 2,27; $p < 0,0001$), мужским полом (3,2 vs 2,03; $p = 0,014$) и стадией С по Binet (3,8 vs 2,24; $p = 0,004$). Бактериальные инфекции любой степени тяжести ассоциировались с 3 линиями терапии в анамнезе и более (7,8 vs 4,5; $p = 0,0001$) и статусом по шкале ECOG ≥ 2 баллов (8,28 vs 5,68; $p = 0,009$). Грибковые инфекции чаще возникали у пациентов, получивших 3 линии терапии и более (0,87 vs 0,31; $p = 0,02$), с исходной нейтропенией (1,75 vs 0,47; $p = 0,004$) и одновременным с ибрутинибом ис-

Таблица 5. Многофакторный анализ параметров, связанных с тяжелыми бактериальными инфекциями

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Мужской пол	1,89	0,52–3,00	0,006
Стадия С по Binet	1,43	0,95–2,16	0,086
Статус по ECOG ≥ 2 баллов	1,97	0,51–3,00	0,002
≥ 3 линий терапии в анамнезе	1,36	0,73–2,05	0,139
Нейтрофилы < 1000 кл./мкл	1,76	0,99–3,10	0,051

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

пользованием ГКС (1,96 vs 0,39; $p = 0,0001$). Вирусные инфекции были связаны с 3 линиями и более предшествующей ибрутинибу терапии (2,26 vs 1,1; $p = 0,006$) и спленэктомией в анамнезе (4,59 vs 1,59; $p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ибрутиниб был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 12 февраля 2014 г. для лечения пациентов с рецидивами ХЛЛ, 28 июля 2014 г. — для лечения пациентов с делецией 17p и 4 марта 2016 г. — в качестве терапии первой линии при ХЛЛ. Аналогичную регистрацию при ХЛЛ (взрослые пациенты, любая линия терапии) препарат имеет в России. С учетом высокой стоимости терапия ибрутинибом в настоящее время проводится преимущественно пациентам с рефрактерным ХЛЛ, с делецией 17p, а также со значительным предшествующим лечением.

Хорошо известными факторами риска инфекций при ХЛЛ являются срок болезни [22, 23], используемая терапия [24, 25], биологические характеристики опухоли [23, 26]. Частота тяжелых инфекций наиболее высокая (до 80 %) у пациентов с рефрактерным ХЛЛ [6]. Развитие инфекции у пациента с неизлечимой опухолью неизбежно. Сегодня у большинства пациентов с рефрактерностью к иммунохимиотерапии достигаются частичные и даже полные ремиссии. При этом частота инфекций остается высокой, и в этом смысле мы сталкиваемся с новой реальностью. Возникновение фатальных инфекций у пациентов с ремиссией ХЛЛ обуславливает актуальность настоящего исследования.

Таблица 6. Кумулятивная частота инфекций на 100 пациенто-месяцев в зависимости от исходных параметров

Показатель	n	Грибковые инфекции		Вирусные инфекции		Тяжелые бактериальные инфекции		Все бактериальные инфекции	
		n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ
Пол									
Мужчины	154	0,54	0,3–0,9	1,55	1,1–2,1	3,4	2,7–4,2	6,1	5,2–7,1
Женщины	86	0,6	0,3–1,1	1,9	1,2–2,7	2,03	1,4–2,9	6,1	4,9–7,5
Статус по шкале ECOG									
2–4 балла	65	1,02	0,4–2,0	2,41	1,5–3,8	5,72	4,2–7,5	8,26	6,4–10,5
0–1 балл	175	0,47	0,3–0,8	1,52	1,1–2,0	2,27	1,8–2,7	5,68	4,9–6,6
Стадия по Binet									
С	119	0,58	0,3–1,1	2,08	1,5–2,9	3,8	2,9–4,9	6,9	5,7–8,2
А+В	121	0,57	0,3–1,0	1,37	0,9–1,5	2,24	1,7–2,96	5,5	4,6–6,6
Нейтрофилы исходно									
< 1000 кл./мкл	20	1,75	0,6–3,8	2,9	1,4–5,4	4,37	2,4–7,2	6,12	3,8–9,4
≥ 1000 кл./мкл	220	0,48	0,3–0,8	1,6	1,2–2,1	2,89	2,4–3,5	6,32	5,5–7,2
Делеция 17p									
Да	79	0,61	0,3–1,2	1,46	0,9–2,3	2,69	1,9–3,7	6,15	4,9–7,7
Нет	131	0,55	0,3–0,9	1,73	1,2–2,4	2,66	2,0–3,4	5,66	4,7–6,7
Число линий противоопухолевой терапии в анамнезе									
≥ 3	111	0,87	0,5–1,4	2,26	1,6–3,0	3,6	2,8–4,5	7,8	6,6–9,2
≤ 2	116	0,32	0,1–0,7	1,1	0,7–1,7	2,3	1,7–3,1	4,5	3,6–5,6
Использование моноклональных анти-CD20-антител									
Да	36	1,18	0,5–2,4	1,85	0,9–3,3	3,02	1,8–4,8	6,89	4,9–9,3
Нет	204	0,48	0,3–0,8	1,64	1,2–2,1	2,89	2,3–3,5	5,99	5,2–6,8
Использование глюкокортикостероидов									
Да	20	1,96	0,9–3,7	1,75	0,8–3,4	3,28	1,8–5,4	6,77	4,6–9,6
Нет	220	0,39	0,2–0,7	1,67	1,3–2,1	2,88	2,3–3,5	6,04	5,3–6,9
Спленэктомия в анамнезе									
Да	7	2,72	0,6–8,0	4,55	1,5–10,6	7,3	3,1–14,3	8,2	3,7–15,5
Нет	233	0,51	0,3–0,8	1,59	1,2–2,0	2,8	2,3–3,4	6,07	5,3–6,89

Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом.

Таблица 7. Рандомизированные исследования ибрутиниба у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза

Автор, год	Число больных	Медиана возраста, лет	Медиана (диапазон) линий предшествующей противоопухолевой терапии	Лечение	Частота инфекций > III степени
J.A. Burger et al., 2019 [27]	104	65	1 (0–10)	Ибрутиниб	22,2 %
	104			Ибрутиниб + ритуксимаб	15,6 %
J.C. Byrd et al., 2014 [4]	195	67	3 (1–12)	Ибрутиниб	24 %
	196			Офатумумаб	22 %
A. Chanan-Khan et al., 2015 [19]	289	64	2 (1–11)	Ибрутиниб + бендамустин + ритуксимаб	29 %
	289			Бендамустин + ритуксимаб	25 %

Контингент больных в настоящем исследовании представлен преимущественно рефрактерным ХЛЛ. По данным J.G. Perkins и соавт. [6], частота госпитализаций по поводу инфекций у больных с рефрактерным ХЛЛ составляет 0,17 в месяц (= 17 на 100 пациенто-месяцев). Это выше, чем в нашем исследовании. Вместе с тем мы констатируем более высокую частоту бактериальных и смешанных инфекций, в т. ч. тяжелых, в сравнении с опубликованными данными у больных, получавших ибрутиниб (табл. 7). Нам представляется, что это обусловлено отсутствием строгого отбора пациентов. Даже в опубликованных к настоящему времени наблюдательных исследованиях существенная часть пациентов получала ибрутиниб в рамках клинических испытаний. Одним из универсальных критериев исключения из клинических исследований является статус по шкале ECOG ≥ 2 баллов. По нашим

данным, ECOG ≥ 2 баллов является достоверным, независимым и одним из ключевых предикторов инфекций.

В нашей выборке больных системная первичная профилактика инфекций не проводилась. Это связано с отсутствием рекомендаций для пациентов, получающих ибрутиниб. Профилактическая терапия котримоксазолом проводилась нами 12 пациентам, которые получали ГКС. Профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия у пациентов, получающих ибрутиниб, никак не отражена. В соответствии с руководством NCCN 2019 г. профилактика рекомендована пациентам, получающим аналоги пуринов, бендамустин и/или алемтузумаб, и включает в себя ацикловир (или эквивалент) и котримоксазол (или эквивалент). Пациентам, получающим флударабин, алемтузумаб и иделалисиб, рекомендован регу-

лярный мониторинг цитомегаловирусной инфекции [32]. В рекомендациях NCCN по профилактике инфекций оговаривается профилактическое назначение левофлоксацина и противогрибковых препаратов в период нейтропении. Если говорить о специфической терапии, специальные рекомендации имеются только для алемтузумаба [28].

Тяжелые бактериальные/смешанные инфекции стали основной причиной смерти (вне прогрессирования ХЛЛ) у 7 пациентов. Профилактика бактериальных инфекций успешно используется в разных областях медицины. Очевидными отрицательными последствиями являются осложнения приема антибиотиков (аллергия, дисбактериоз, органная токсичность, дефицит фолата при длительном назначении котримоксазола) и выработка рефрактерности к ним. Ясно, что это те случаи, где целесообразность должна превосходить риски. Результаты нашего исследования показывают, что контингент пациентов, нуждающихся в профилактическом назначении антибиотиков, не столь велик. Наиболее важными факторами риска тяжелых бактериальных инфекций являются нейтропения (8 % больных) и ECOG \geq 2 баллов (27 % больных). У этих пациентов, вероятно, следует рассматривать возможность профилактики бактериальных инфекций. Срок назначения очевиден: до момента, когда ECOG достигнет 1 балла и наступит стойкое разрешение нейтропении, т. е. восстановление числа нейтрофилов.

Грибковые инфекции были связаны с использованием ГКС и развивались в разные сроки после их применения. Одновременно с ибрутинибом ГКС получало 20 (8 %) больных. Использование ГКС является традиционным фактором риска развития грибковых инфекций [21]. Связь между грибковыми инфекциями и одновременным использованием ибрутиниба и ГКС показана в исследовании Т. Varughese и соавт. [29]. В литературе имеется множество описаний инвазивных микозов у больных, получавших ибрутиниб [10–18]. ВТК в макрофагах регулирует рецепторопосредованный фагоцитоз, в т. ч. грибов *Candida albicans* [30, 31]. Ибрутиниб подавляет индуцируемую интерлейкином-2 Т-клеточную киназу, которая имеет ключевое значение в развитии Т-клеток. Этот эффект настолько существенный, что ибрутиниб в настоящее время активно исследуется и применяется для профилактики реакции «трансплантат против хозяина». В этой связи можно предполагать потенцирование иммунодефицита в отношении грибов при сочетании применении ибрутиниба и ГКС. У этих пациентов можно рассматривать профилактическое назначение противогрибковых препаратов. Срок их применения не определен. Грибковые инфекции возникали во время применения ГКС и в разные сроки после окончания их приема.

Максимальная частота инфекций приходится на первые 3 мес. приема ибрутиниба. Далее частота их снижается до некоторого постоянного уровня. Инфекции любой степени тяжести возникают у 10–15 % больных ежемесячно. Такой тип распределения во времени позволяет считать, что основной причиной инфекций на первых порах является ХЛЛ. Ибрутиниб действует быстро, и у большинства

пациентов происходит значительное сокращение массы опухоли в первые несколько недель. Это приводит к восстановлению иммунитета и уменьшению количества инфекций. Постоянство инфекций после 3–6 мес. приема ибрутиниба может говорить как об иммуносупрессивном его действии, так и о необратимости повреждения иммунной системы. Более высокая частота инфекций у больных, получивших более 3 линий терапии, свидетельствует в пользу последней гипотезы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контингент пациентов, которым в настоящее время проводится терапия ибрутинибом, характеризуется тяжелым иммунодефицитом, что определяет высокую частоту бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Ибрутиниб может способствовать развитию иммунодефицита, но степень участия препарата в настоящее время не ясна. Инфекции занимают 15 % в структуре смертности больных ХЛЛ. Пациенты с исходной нейтропенией и статусом по шкале ECOG \geq 2 баллов имеют наиболее высокий риск развития тяжелых бактериальных инфекций. Мы полагаем, что у этих пациентов следует рассматривать назначение антибактериальной профилактической терапии до достижения статуса по ECOG < 2 баллов и разрешения нейтропении. Пациенты, которые одновременно с ибрутинибом получают ГКС, имеют высокий риск развития грибковых инфекций. У этой категории пациентов следует рассматривать одновременное назначение профилактической противогрибковой терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Никитин, В.В. Птушкин.
Сбор и обработка данных: Е.А. Дмитриева, Е.Е. Маркова.
Предоставление материалов исследования: Е.А. Дмитриева, Е.Е. Маркова.
Анализ и интерпретация данных: Е.А. Дмитриева, Е.А. Никитин, Н.Ю. Дмитриева.
Подготовка рукописи: Е.А. Дмитриева, Е.А. Никитин, В.В. Птушкин.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk Lymphoma*. 1994;13(3–4):203–14. doi: 10.3109/10428199409056283.

2. da Cunha-Bang, C, Simonsen J, Geisler C, et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J.* 2016;6(11):e499. doi: 10.1038/bcj.2016.105.
3. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425–37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
5. Winqvist M, Askild A, Andersson P, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. *Haematologica.* 2016;101(12):1573–80. doi: 10.3324/haematol.2016.144576.
6. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer.* 2002;94(7):2033–9. doi: 10.1002/cncr.0680.
7. Mohamed AJ, Yu L, Backesjo C-M, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev.* 2009;228(1):58–73. doi: 10.1111/j.1600-065x.2008.00741.x.
8. Niemann CU, Herman SEM, Maric I, et al. Disruption of in vivo Chronic Lymphocytic Leukemia Tumor-Microenvironment Interactions by Ibrutinib-Findings from an Investigator-Initiated Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2016;22(7):1572–82. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1965.
9. Chun J-K, Lee TJ, Song JW, et al. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J.* 2008;49(1):28–36. doi: 10.3349/yjm.2008.49.1.28.
10. Chan TS, Au-Yeung R, Chim C-S, et al. Disseminated fusarium infection after ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol.* 2017;96(5):871–2. doi: 10.1007/s00277-017-2944-7.
11. Arthurs B, Wunderle K, Hsu M, Kim S. Invasive aspergillosis related to ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med Case Rep.* 2017;21:27–9. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.03.011.
12. Okamoto K, Proia LA, Demarais PL. Disseminated Cryptococcal Disease in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia on Ibrutinib. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:1–3. doi: 10.1155/2016/4642831.
13. Lee R, Nayernama A, Jones SC, et al. Ibrutinib-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Am J Hematol.* 2017;92(11):E646–E648.
14. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, et al. Atypical Pneumocystis jirovecii pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood.* 2016;128(15):1940–3.
15. Ruchlemer R, Ami BR, Lachish T. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1593–4. doi: 10.1056/nejmc1600328.
16. Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clin Infect Dis.* 2018;66(1):140–8. doi: 10.1093/cid/cix687.
17. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 2018;131(17):1955–9. doi: 10.1182/blood-2017-11-818286.
18. Baron M, Zini JM, Challan BT, et al. Fungal infections in patients treated with ibrutinib: two unusual cases of invasive aspergillosis and cryptococcal meningoencephalitis. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2981–2. doi: 10.1080/10428194.2017.1320710.
19. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):200–11. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00465-9.
20. Sun C, Tian X, Lee YS, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood.* 2015;126(19):2213–9. doi: 10.1182/blood-2015-04-639203.
21. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813–21. doi: 10.1086/588660.
22. Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR, et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia.* 2013;27(1):136–41. doi: 10.1038/leu.2012.187.
23. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010;23(1):145–53. doi: 10.1016/j.beha.2009.12.004.
24. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3611–21. doi: 10.1200/jco.2001.19.16.3611.
25. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):559–66. doi: 10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
26. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, et al. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;122(4):600–6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04497.x.
27. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(10):1011–9. doi: 10.1182/blood-2018-10-879429.
28. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):882–913. doi: 10.6004/jncn.2016.0093.
29. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):687–92. doi: 10.1093/cid/ciy175.
30. Jongstra-Bilen J, Cano AP, Hasija M, et al. Dual functions of Bruton's tyrosine kinase and Tec kinase during Fcγ receptor-induced signaling and phagocytosis. *J Immunol.* 2008;181(1):288–98. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.288.
31. Strijbis K, Tafesse F, Fairn GD, et al. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) and Vav1 contribute to Dectin1-dependent phagocytosis of *Candida albicans* in macrophages. *PLoS Pathog.* 2013;9(6):e1003446. doi: 10.1371/journal.ppat.1003446.
32. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 5.2019 – May 23, 2019. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. (accessed 5.07.2019).