

Углова Т.А.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Uglowa T.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Эффективность заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для подкожного введения у детей с первичными иммунодефицитами

The effectiveness of substitution therapy with immunoglobulin preparations for subcutaneous administration in children with primary immunodeficiencies

Резюме

Представлен анализ клинической и экономической эффективности и безопасности 104-недельного применения препарата иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения Гамманорма в амбулаторных условиях у 8 пациентов детского возраста с врожденным нарушением антителообразования. Все пациенты предварительно получали в течение не менее 52 недель препараты иммуноглобулина для внутривенного введения. Медиана уровней IgG в сыворотке крови была выше в период применения Гамманорма по сравнению с периодом применения иммуноглобулина для внутривенного введения. В период применения иммуноглобулина для подкожного введения ни у одного пациента не было тяжелых инфекций. Частота инфекционных осложнений составила 2,1 эпизод/пациент/год на первом году, и 1,1 на втором году применения. Профиль нежелательных явлений и реакций свидетельствует о хорошей толерантности и безопасности у детей препарата иммуноглобулина для подкожного введения Гамманорм. Коэффициент «затраты-эффективность» в 1,6 раза ниже при применении Гамманорма по сравнению с применением иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения Октагам.

Ключевые слова: заместительная терапия, иммуноглобулин для подкожного введения, врожденные нарушения антителообразования, дети, первичный иммунодефицит.

Abstract

Subcutaneous immunoglobulin infusions are effective, safe and well-tolerated in treatment of primary immunodeficiencies. We investigated the efficacy and safety of home therapy with human immunoglobulin G for subcutaneous infusions (Gammanorm) during 104 weeks in 8 children with

primary immunodeficiencies. All children had previously received intravenous immunoglobulins (no less than 52 weeks). Median serum IgG levels exceeded those during previous intravenous therapy. During the efficacy evaluation period none of the children had a serious bacterial infection, the mean overall infection rate/patient/year was 2.1 in the first year and 1.1 in the second. The adverse event profile confirmed tolerance and safety of subcutaneous immunoglobulin therapy in children. Index "cost-effectiveness" was 1.6 times lower when compared subcutaneous immunoglobulin.

Keywords: immunoglobulin, subcutaneous, intravenous, children, primary immunodeficiency, replacement therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденные дефекты антителообразования – гетерогенная группа генетически детерминированных нарушений, фундаментальным дефектом при которых является неспособность к адекватной продукции антител на инфекционный агент. Составляют приблизительно 60–70% всех первичных иммунодефицитов [1]. К ним относятся врожденная агаммаглобулинемия (ВАГ) с глубоким дефицитом или полным отсутствием В-лимфоцитов, общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), гипер-IgM синдром со сниженным содержанием IgG и IgA и нормальным числом В-лимфоцитов, дефицит субклассов IgG, гипер-IgE синдром, синдром Вискотта – Олдрича и др. Пациенты с данной патологией подвержены значительному риску жизнеугрожающих инфекций, обычно обусловленных инкапсулированными бактериями, типа *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae*. Пациенты с ОВИН склонны к развитию тяжелых грибковых, вирусных и протозойных инфекций, включая и оппортунистические инфекции.

Помимо этого, вследствие иммунной дисрегуляции, присущей врожденным нарушениям антителообразования, могут развиваться системные или органоспецифические аутоиммунные заболевания. Пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного и подкожного введения – стандартная и эффективная мировая лечебная стратегия для данной категории пациентов, которая позволяет улучшить их качество жизни, снизить частоту инфекционных и аутоиммунных осложнений, увеличить продолжительность жизни [2–5]. Установлено, что 10-летняя выживаемость пациентов с ОВИН при регулярном внутривенном введении иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг/мес. составляет 78% при 10-летней выживаемости в общей популяции 97% [6]. Механизмом действия препаратов иммуноглобулина человека нормального у пациентов с врожденным нарушением антителообразования является не только замещение антител против патогенных микроорганизмов, но и коррекция дефектной передачи сигналов, оптимизация функционирования клеточного компармента [7].

Однако относительная редкость этих нарушений и недостаточная информированность врачей практического здравоохранения приводит к задержке начала заместительной терапии. Доказано, что при постановке диагноза в 5 или 15 лет, и, следовательно, позднем начале заместительной терапии, кумулятивный риск развития хронического бронхолегочного процесса составляет 0,17 и 0,87 соответственно [8]. Исследования, проведенные Фондом Джеки Модделла в США в

2008 г., показали, что один пациент с недиагнисторенным первичным иммунодефицитом стоит системе здравоохранения 102,736 \$ в год, а с установленным диагнозом и адекватной терапией – 22,696 \$ в год.

С целью оказания качественной медицинской помощи пациентам с первичными иммунодефицитами Совет Европы в апреле 2015 г. принял резолюцию «Первичные иммунодефициты: принятие Европейских Консенсусных Рекомендаций, призванных улучшить доступ к терапии иммуноглобулинами» (CM/Res(2015)2 от 22.04.2015). Резолюция принята на совещании заместителей министров здравоохранения в рамках паневропейской стратегии по оптимизации терапии иммунодефицитов и использования иммуноглобулинов. В ней подтверждается статус препаратов иммуноглобулина человека нормального в качестве «незаменимых лекарственных средств», присвоенный им Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и констатируется необходимость обеспечения доступа всем пациентам, нуждающимся в этом лечении, к терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального в достаточных для клинической эффективности дозах, а также необходимость доступности для них всех известных путей введения иммуноглобулинов. Совет Европы рекомендовал правительствам государств-участников Конвенции о Европейской Фармакопее предпринять надлежащие меры для внедрения этих принципов.

Введение препаратов иммуноглобулина человека нормального – длительная, пожизненная, беспрерывная терапия. Доза для препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) составляет 300–600 мг/кг каждые 3–4 недели и определяется клиническим статусом конкретного пациента. Нормальный уровень иммуноглобулина (IgG) в сыворотке крови в процессе заместительной терапии не должен определять ее отмену. Различные препараты ВВИГ различаются по своему составу, что обуславливает их различную эффективность и переносимость. Совершенствование процессов производства с целью обеспечения более высокой безопасности препаратов, а также изменение условий упаковки и транспортировки могут привести к изменению структуры белка и, следовательно, к изменению эффективности и переносимости. Препараты иммуноглобулина человека нормального не являются генетическими и не являются взаимозаменяемыми.

Применение препаратов ВВИГ может сопровождаться развитием неблагоприятных реакций. У 15% пациентов они развиваются в первые 30 мин введения препарата, однако могут проявиться спустя несколько суток после инфузии. Умеренные нежелательные реакции проявляются ознобом, головной болью, гипер- или гипотермией, болями в животе, диареей, миалгией, экземой, тошнотой, аллопецией, изменениями артериального давления, затруднением дыхания [9]. Для их профилактики используются нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты, глюокортикоиды за 30–60 мин до введения ВВИГ. Серьезные нежелательные явления, включающие в себя асептический менингит, гемолитическую анемию, лейкопению, нейтропению, изменение реологических свойств крови, инсульт, инфаркт миокарда, венозную тромбоэмболию, окклюзию центральной вены сетчатки, почечную недостаточность, встречаются редко, но потенциально опасны для жизни. Как правило, они развиваются у пациентов, имеющих фак-

торы риска – низкий уровень IgA, положительные серологические воспалительные маркеры, заболевания почек, гиперкоагуляция, наличие мигрени, не I(0) группа крови и др. Вследствие потенциальной опасности развития нежелательных явлений препараты ВВИГ вводятся в условиях дневного стационара или в стационаре круглосуточного пребывания, что приводит к увеличению затрат на лечение данной категории пациентов (увеличиваются прямые медицинские затраты, выплаты из социальных фондов), осложняет качество жизни самого пациента и его близких родственников (пропуск занятий в школе, пропуск рабочих дней, невозможность путешествий, дальнего отъезда от лечебного учреждения, расходы на транспорт и др.). Кроме того, внутривенное введение препаратов иммуноглобулина может быть проблематичным у некоторых пациентов из-за плохого венозного доступа, особенно в детском возрасте.

Препараты ПКИГ позволяют поддерживать стабильные уровни иммуноглобулина в сыворотке крови пациента без «эффекта впадины» в конце интервала введения [3, 11–15]. Более высокая концентрация иммуноглобулина в препарате (16,5% или 20%) по сравнению с препаратами ВВИГ (5% или 10%) позволяет уменьшить время проведения инфузии и сократить объем вводимой жидкости. В Республике Беларусь зарегулирован и разрешен к применению у детей препарат иммуноглобулина для подкожного введения – Гамманорм, производства "Octapharma AG" (Швеция). Это готовый к употреблению прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, производится из пула плазмы не менее 1000 доноров и содержит широкий спектр антител против инфекционных агентов. Распределение подклассов IgG близко к таковым в плазме здорового человека: IgG1 – 59%, IgG2 – 36%, IgG3 – 4,9%, IgG4 – 0,5%, IgA – до 82,5 мкг/мл. 1 мл Гамманорма содержит 165 мг нормального человеческого иммуноглобулина, 20 мг глицина, 2,5 мг натрия (натрия ацетата, натрия хлорида), полисорбат 80, воду для инъекций.

Применение препаратов иммуноглобулина для подкожного введения (ПКИГ) позволяет преодолеть эти ограничения. Он вводится подкожно 1 раз в неделю в дозе 0,1 г/кг/нед. при помощи насоса. Это позволяет родителям пациента или ему самому после обучения проводить инъекции в домашних условиях в удобное время, таким образом улучшая качество жизни всей семьи пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности и переносимости подкожного введения препарата Гамманорм у пациентов детского возраста с врожденным нарушением антителообразования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 8 пациентов в возрасте 7–18 лет (медиана 12 лет) с врожденным нарушением образования антител, которые в течение 104 недель получали Гамманорм. До начала терапии Гамманормом все пациенты получали регулярную заместительную терапию препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения (Октагам) не менее 1 года (52 недели) и имели стабильный уровень IgG в сыворотке крови не менее 3,5 г/л. Пациенты, не получавшие до начала терапии Гамманормом препараты ВВИГ в течение не менее 52 недель, в исследование не включались. Гамманорм вводился еженедельно в дозе 0,1 г/кг (0,4 г/кг/мес.). Первое введение препарата осуществлялось через 4 недели после внутривенного введения Октагама. После нескольких введений в условиях дневного стационара под наблюдением медицинского персонала (от 2 до 4 недель), родители и сами пациенты вводили Гамманорм с использованием портативного насоса в домаш-

них условиях, фиксируя дозу, время введения и нежелательные реакции в «Дневнике пациента». Препарат вводился в один или несколько участков, объем не превышал 15 мл/участок у детей с весом до 40 кг, и 25 мл/участок с весом более 40 кг. Скорость введения препарата составляла 15–20 мл/ч на каждом участке инъекции.

Уровень IgG в сыворотке крови определяли иммунотуродиметрическим методом на 0 день и через 4, 12, 24, 36, 52, 64, 76, 88 и 104 недели после начала терапии Гамманормом. Физикальное обследование с оценкой жизненно важных функций организма пациента проводилось в эти же сроки.

Критериями эффективности являлись уровень IgG в сыворотке крови и частота инфекционных эпизодов, в том числе тяжелых, требующих госпитализации и длительного назначения антибактериальной терапии. Критерии переносимости – частота серьезных нежелательных явлений, частота и степень выраженности системных и местных нежелательных реакций.

Статистическая обработка материала проведена с применением методов описательной статистики.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 8 пациентов, получавших Гамманорм, у 6 пациентов диагностирована врожденная агаммаглобулинемия, у 2 – ОВИН (табл.). Диагностика врожденной агаммаглобулинемии основывалась на выявлении снижения (не менее чем в 2 раза) в сыворотке крови IgG <2 г/л, IgA и IgM менее 0,2 г/л, снижении циркулирующих В-лимфоцитов (CD19+) менее 2% по данным проточной цитофлюориметрии. Два пациента с врожденной агаммаглобулинемией до начала заместительной терапии имели хроническое неспецифическое заболевание легких. У всех пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-АГ) обнаружена мутация в гене Btk. Диагноз острой вариабельной иммунной недостаточности устанавливался при снижении уровня IgG более 2 стандартных отклонений от возрастной нормы при нормальном или сниженном числе В-лимфоцитов, отсутствии антител к группам крови, снижении или отсутствии «изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти» (CD19+IgM-IgD-CD27+). Количество инфекционных эпизодов/пациент/год до начала заместительной терапии препаратами нормального для внутривенного введения составил 10,2.

Все пациенты получали препараты иммуноглобулина для внутривенного введения с интервалом 28–42 дня, удлинение интервалов введения связано было, как правило, с семейными обстоятельствами. Средняя доза препаратов иммуноглобулина составила 0,07 г/кг/неделю. Уровень IgG в сыворотке крови при заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения колебался от 3 г/л до 5,7 г/л ($4,19 \pm 0,66$ г/л) (табл.).

Эффективность терапии. Через месяц после начала терапии Гамманормом уровень IgG в сыворотке крови составил $6,59 \pm 0,8$ г/л с колебаниями от 5,37 г/л до 7,8 г/л. В течение первых 52 недель применения препарата ни у одного пациента не отмечено снижение уровня IgG в сыворотке крови ниже возрастных значений. Уровень IgG на протяжении 52–104 недель оставался стабильным у всех пациентов, за исключени-

Характеристика пациентов с ПИД с нарушением образования антител, получавших заместительную терапию препаратом Гамманорм

	1-й пациент	2-й пациент	3-й пациент	4-й пациент	5-й пациент	6-й пациент	7-й пациент	8-й пациент
Диагноз	X-АГ	АГ-Р	X-АГ	X-АГ	X-АГ	X-АГ	ОВИН	ОВИН
Возраст (лет)	12	8	14	12	7	10	16	17
Пол	м	ж	м	м	м	м	ж	ж
Заместительная терапия ВВИГ (Октагам) (длительность 52 недели)								
Доза г/кг/мес.	0,3	0,34	0,31	0,2	0,3	0,3	0,35	0,3
Доза г/кг/нед.	0,07	0,085	0,085	0,05	0,06	0,08	0,08	0,07
Кратность введения (дни)	32	33	32	30	30	28	42	27
IgG в сыворотке крови, г/л ($M \pm \sigma$)	4,8±0,7	4,2±0,9	4,4±0,7	4,5±0,6	4,05±0,4	4,2±0,5	3,5±0,4	4,1±0,6
Количество инфекционных эпизодов/тяжелых	4/0	4/0	10/2	8/0	11/2	10/1	4	5/0
Заместительная терапия ПКИГ (Гамманорм) (длительность 0–52 недели)								
Доза г/кг/нед.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
IgG в сыворотке крови г/л ($M \pm \sigma$)	6,9±1,1	7,04±0,4	7,2±1,9	9,1±1,7	5,65±0,4	7,65±2,1	7,4±1,4	6,7±1,3
Количество инфекционных эпизодов/тяжелых	1/0	2/0	2/0	3/0	4/1	2/1	1/0	2/0
Заместительная терапия ПКИГ (Гамманорм) (длительность 53–104 недели)								
Доза г/кг/нед.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	н/д
IgG в сыворотке крови г/л ($M \pm \sigma$)	7,2±0,8	6,9±0,8	7,8±1,2	7,1±1,1	5,95±0,3	7,12±0,9	4,9±2,4	н/д
Количество инфекционных эпизодов/тяжелых	1/0	1/0	1/0	1/0	2/0	1/0	1/0	н/д

ем пациентки с ОВИН, которая самостоятельно отменила себе терапию в течение 8 недель.

Нами не выявлено достоверных различий уровня IgG в сыворотке крови у пациентов с ПИД и нарушением образования антител при заместительной терапии Гамманормом в зависимости от возраста ($p=0,786$) и диагноза ($p=0,823$).

Более высокий уровень IgG в сыворотке крови у пациентов при применении Гамманорма можно объяснить регулярным введением препарата в домашних условиях, минимизацией влияния парамедицинских обстоятельств. Средняя месячная доза Гамманорма составила $140\pm25,8\%$ среднемесячной дозы Октагама.

У всех пациентов, получавших Гамманорм, зафиксировано не менее 1 инфекционного эпизода, но ни один пациент не был госпитализирован в период наблюдения из-за тяжелого инфекционного процесса, в основном это были инфекции верхних дыхательных путей. Частота инфекционных эпизодов/пациент/год снизилась с 7,0 при применении ВВИГ до 2,1 при заместительной терапии ПКИГ в течение первого года и до 1,1 в течение второго года. У одного пациента с хроническим бронхолегочным процессом отмечалась значительная положительная рентгенологическая картина.

нологическая динамика после трехмесячной заместительной терапии Гамманормом.

Нежелательные явления. В течение 104 недель не зарегистрировано как ни одного серьезного неблагоприятного события, так и ни одного системного нежелательного явления легкой и умеренной степени выраженности. Лишь у одного пациента с ОВИН нервозность, лабильность настроения в течение первых 4 недель заместительной терапии подкожным введением Гамманорма были расценены как вероятно связанные неблагоприятные события. Наиболее общими и частыми неблагоприятными явлениями являлись местная реакция на участках введения препарата, которая отмечалась у 7 из 8 пациентов. У всех пациентов реакция в области введения была умеренной интенсивности, сохранялась до 1 сут., не требовала медицинского вмешательства и ее интенсивность снижалась с течением времени, после 26 недель применения препарата.

В течение периода наблюдения (104 недели подкожного введения препарата Гамманорм) не выявлено каких-либо клинически значимых изменений в биохимическом анализе крови, а также изменений жизненно важных функций организма.

Экономическая эффективность. Прямые медицинские затраты для 8 пациентов, включенных в исследование, без стоимости препаратов иммуноглобулина при применении ВВИГ составили 23 348,8 у.е. в год, при применении Гамманорма – 415,7 у.е. в первый год и 312,8 – во второй, т.е. прямые медицинские затраты (без стоимости препарата) снизились более чем в 50 раз. Непрямые медицинские расходы снизились с 14 041 у.е. (52 недели применения ВВИГ) до 1127 у.е. (первые 52 недели применения ПКИГ), т.е. в 12,4 раза. Стоимость препарата в прямых медицинских расходах при применении ВВИГ составляет 66,6%, при применении Гамманорма – 99,7%. Затраты на 52-недельную терапию 8 пациентов с врожденными нарушениями антителообразования при применении препаратов ВВИГ составили 84 946 у.е., при применении ПКИГ – 134 572 у.е. Однако учитывая, что количество инфекционных эпизодов/пациент/год снизилось до 7 при применении ВВИГ и до 2,1 при применении ПКИГ, затраты на один предотвращенный инфекционный эпизод при применении ВВИГ составил 26 545,6 у.е., а при применении Гамманорма в течение первого года – 16 614 у.е., т.е. «затраты–эффективность» (затраты для достижения одной единицы эффективности) в 1,6 раза ниже при применении ПКИГ в течение первого года.

Затраты для 7 пациентов на втором году терапии Гамманормом составили 117 667 у.е., количество инфекционных эпизодов/пациент/год 1,1. Затраты для этой группы пациентов при терапии ВВИГ составили 74 328 у.е., количество инфекционных эпизодов/пациент/год – 7,3. Затраты на один предотвращенный инфекционный эпизод при применении ВВИГ составил 25 630 у.е., а при применении Гамманорма в течение второго года – 13 044 у.е., т.е. «затраты–эффективность» стали в 1,96 раза ниже при применении ПКИГ в течение второго года. Следовательно, со временем при применении иммуноглобулина для подкожного введения темпы снижения затрат для достижения одной единицы эффективности увеличиваются, что свидетельствует о росте экономической эффективности данного вида терапии в среднем и долгосрочном периоде.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация проведения заместительной терапии при врожденных нарушениях антителообразования в амбулаторных условиях не только снизит риск внутрибольничной инфекции у данной категории пациентов, но и позволит сэкономить ресурсы клиники (высвобождение места и времени) для оказания медицинской помощи другим пациентам. Применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения Гамманорма является эффективным как с клинической, так и с экономической точек зрения.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. (2009) Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*, vol.124, no 6, pp.1161–1178.
2. Cunningham-Rundles C. (1985) Intravenous immune serum globulin in immunodeficiency. *Vox Sang*, vol. 49 suppl.1, pp. 8–14.
3. Berger M. (2008) Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, vol. 28, no 2, pp. 413–437.
4. Thampakul S. (2001) Replacement intravenous immune serum immunoglobulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, vol. 21, no 1, pp. 165–184.
5. Wood P., Stanworth S., Burton J., Peckham D.G., Green T., Hyde C., Chapel H. (2007) Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*, vol. 149, no 3, pp. 410–423.
6. Cunningham-Rundles C., Bodian C. (1999) Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*, vol. 92, no 1, pp. 34–48.
7. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W., Basta M., Miescher S., Ravetch J.V., Rieben R. (2009) Intravenous immunoglobulins-understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*, vol. 158, suppl. 1, pp. 2–13.
8. Plebani A., Soresina A., Rondelli R. (2002) Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol*, vol. 104, no 3, pp. 221–230.
9. Ballow M. (2007) Safety of IgIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res.*, vol. 38, no 1–3, pp. 122–132.
10. Gardulf A., Hammarstrom L., Smith C.I. (1999) Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet*, vol. 338, pp.162–166.
11. Hoernes V., Seger R., Reichenbach J. (2011) Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol*, vol 22, no 8, pp. 758–769.
12. Borte M., Bernatowska E., Ochs H.D., Roifman C.M. (2011) Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*, vol. 164, no 3, pp. 357–364.
13. Chapel H.M., Spickett G.P., Ericson D., Engl W., Eibl M.M., Bjorkander J. (2000) The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.*, vol. 20, no 2, pp. 94–100.
14. Berger M., Murphy E., Riley P., Bergman G.E. (2010) Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J.*, vol. 103, no 9, pp. 856–863.
15. Fasth A., Nystrom J. (2007) Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr*, vol. 96, no 10, pp. 1474–1478.