

Imunoglobuliny a jejich terapeutické použití

Slavomír Strašík

Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha

Imunoglobuliny (protilátky) patří mezi základní molekuly imunitního systému jako složky specifické (získané) imunitní odpovědi organismu. Jsou syntetizovány a produkovány plazmatickými buňkami (diferencované B lymfocyty). Široké uplatnění imunoglobulinů je dáno především jejich komplexním mechanismem účinku a bezpečným profilem. Hlavní pozornost článku je věnována vlastnostem a terapeutickému použití polyklonálních protilátek, ačkoli v moderní terapii mají rostoucí význam i protilátky monoklonální.

Klíčová slova: imunoglobulin, intravenózní imunoglobulin, imunomodulace.

Immunoglobulins and their therapeutical use

Immunoglobulins (antibodies) are one of the basic molecules of immune system as a part of specific (acquired) immune answer of organism. Antibodies are produced by plasmatic cells (differentiated B lymphocytes). Wide range of application is determined especially by their complex mechanism of use and safety profile. Main purpose of this article is review about characteristics and therapeutical use of polyclonal antibodies, although there is an increasing contribution of monoclonal antibodies in modern therapy as well.

Key words: immunoglobulin, intravenous immunoglobulin, immunomodulation.

Úvod

Imunoglobuliny (Ig) jsou glykoproteiny složené ze dvou těžkých řetězců (označovaných H z angl. *heavy*) a dvou lehkých řetězců (L z angl. *light*), které jsou vzájemně spojeny disulfidickými můstky. Těžké řetězce se skládají z několika (4 nebo 5) strukturálně podobných domén (1, 2). V pantové oblasti jsou spojeny disulfidickou vazbou (3). Každá doména obsahuje přibližně 110–120 aminokyselin. Celá makromolekula má tvar písmene ypsilon s výkyvnými raménky (obrázek 1). Domény na N konci lehkého i těžkého řetězce jsou variabilní. Tato variabilita je dána různou sekvencí aminokyselin. Ostatní domény mají stejnou aminokyselinovou sekvenci a jsou tedy shodné u různých protilátek (1). Variabilní domény H a L řetězců vytvářejí společně vazebné místo pro antigen. Uspořádání aminokyselin ve vazebném místě určuje specifčnost protilátek. Prostorové uspořádání může mít konvexní nebo konkávní tvar a umožňuje vazbu jen se specifickým antigenním determinantem. Molekulu imunoglobulinů lze (enzymaticky) rozštěpit v pantové oblasti papainem na dva Fab fragmenty a Fc fragment nebo pepsinem na F(ab)2 fragment a Fc fragment. Dalším štěpením lze rozdělit Fab fragment na Fv fragmenty (1).

Protilátky jsou rozdělovány do 5 tříd, jak uvádí tabulka 1.

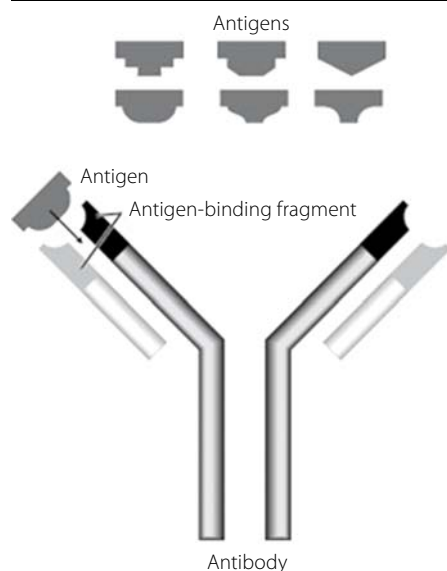
Mechanismus působení

Protilátky přítomné v lidském organismu jsou součástí jeho obranných mechanismů, a to zejména v rámci neutralizace, opsonizace a aktivace komplementu. *Neutralizační* funkce spočívá v blokování aktivity toxinů uvolňovaných z mikroorganismů. Vazbou na antigeny brání jejich adhezi na povrchové buňky hostitele. Nebo *opsonizují* (obalí) cizorodé částice a mikroorganismy a tím umožní jejich likvidaci makrofágy a NK buňkami. Dalším obranným mechanismem může být vznik imunokomplexů antigen-protilátka, které jsou *aktivátory klasické cesty komplementu* (1).

Terapeuticky se imunoglobuliny podávají jako substituční terapie u imunodeficiencí, kdy se využívá jejich imunomodulační aktivita. Široké spektrum jejich indikací je spojeno s neznalostí přesného mechanismu účinku, resp. z jejich široké škály působení na imunitní systém (7). Mechanismus imunomodulačního účinku je komplexní: antiidiotypový efekt, aktivita prostřednictvím Fab fragmentů, interakce Fc fragmentu s různými strukturami, vazba komplementu v rámci Fc fragmentu a imunomodulační účinek jiných látek než imunoglobuliny (cy-

Prakt. lékáren. 2014; 10(6): 233–237

Obrázek 1. Schematické znázornění struktury imunoglobulinu (4)



tokiny, inhibitory cytokinů CD4 a MHC molekuly), které jsou součástí léčivých přípravků obsahujících imunoglobuliny (8, 9).

Výroba

Imunoglobulinové léčivé přípravky jsou na trhu již více než 60 let (1). Vyrábí se z lidské plazmy získané od 3 000–10 000 zdravých dárců.

Tabulka 1. Rozdělení protilátek do podtříd (1, 5, 6)

IgG	Monomer, je to nejvíce zastoupený imunoglobulin v séru (koncentrace v séru je zde 8–18 g/l). Má čtyři podtřídy. Nachází se může ještě v intersticiální tekutině. Biologický poločas má 21 dní.
IgA	Vyskytuje se v slizniční a sérové formě. Má dvě podtřídy. Nachází se v séru, slzách, slinách, mléku a na povrchu sliznic (0,9–3,5 g/l). Biologický poločas má 6 dní.
IgM	Monomer, pentamer nebo hexamer (0,9–2,5 g/l). Biologický poločas má 6 dní.
IgD	Monomer. Nachází se na povrchu B buněk (0,1 g/l). Je součástí receptorů rozpoznávajících antigen na B lymfocytech. Biologický poločas má 3 dny.
IgE	V séru zdravých lidí se vyskytuje jenom nepatrně (3×10^{-4} g/l). Hraje klíčovou roli při rozvoji alergických reakcí. Účastní se na antiparazitární odpovědi. Biologický poločas má 2 dny.

Bezpečnost přípravků je zajištěna testováním dárců na přítomnost infekcí (HIV, hepatitida B a C). Vysokorychlostní centrifugací je nejdříve plazma izolována od ostatních složek krve a následně je zmrazena na -30°C a uchovávána při teplotě -20°C . Cohnovou frakcionací jsou odděleny albumin a další proteiny. Následuje odstranění virů eliminací s použitím nanofiltrů nebo inaktivací. Inaktivace může být chemická (kombinací rozpouštědel a detergentů), tepelná, enzymatická (pepsinem) apod. U léčivých přípravků podávaných subkutánně (s.c.) nebo intramuskulárně (i.m.) se nakonec roztok stabilizuje přidáním sacharózy nebo glycinu. Dříve byly přípravky lyofilizovány, nověji se stabilizují úpravou na pH 4,25. Rozdíl mezi přípravky podávanými s.c. nebo i.m. a přípravky pro intravenózní (i.v.) aplikaci je limitní koncentrace IgA a přítomnost imunokomplexů (10). Koncentrace proteinů musí dosahovat minimálně 50–120 g/l u intravenózních imunoglobulinů (IVIG) a 160–165 g/l u subkutánních imunoglobulinů (SCIG). Imunoglobulinové léčivé přípravky obsahují definované koncentrace antivirových a antibakteriálních protilátek, a to 4x větší koncentrace u IVIG a 1x větší koncentrace u SCIG než ve zdrojové plazmě (7). Současně je důležité, aby byla minimalizována koncentrace IgA, která může vést až k anafylaktickému šoku u IgA deficientních jedinců (5). IVIG jsou proto ošetřeny dithiotreiolem (zejména u starších léčivých přípravků), pepsinem nebo plazminem. Následně se pak IgA odstraňuje chromatografií nebo ultrafiltrací. Před dokončením výroby se léčivé přípravky stabilizují přidáním glycinu, glukózy, maltózy apod. (10). Koncentrace IgA v IVIG musí být menší než 0,1 mg/ml (7). Ideální léčivý přípravek IVIG by měl obsahovat intaktní i funkčně neporušené molekuly imunoglobulinů s normálním biologickým poločasem a normálním poměrem podtříd IgG. Neměl by být kontaminován endotoxiny, případně infekčním agens. Důležitým parametrem je vysoká koncentrace protilátek, zejména specifických protilátek pro danou indikaci. Většina léčivých přípravků obsahuje stopové množství IgA, cytokinů, solubilní molekuly CD4, CD8 a HLA antigeny (9). Podobné purifikační kroky se používají i při výrobě hyperimunních sér (10).

Použití

Heterologní imunoglobuliny

Získávají se z plazmy zvířat imunizovaných příslušným antigenem. Jsou určeny k pasivní imunizaci při infekcích a otravách toxiny. Zvířecí bílkovina je purifikací částečně zbavena svých antigenních vlastností. Heterologní imunoglobuliny jsou součástí některých antidot určených

např. k léčbě po uštknutí zmijí, k léčbě vztekliny. Antidota jsou v případě zmijího uštknutí podávána při známkách systémových projevů intoxikace (hypotenze, závažnější poškození zažívacího traktu nebo vzácně poruchy vědomí, vysoká leukocytóza, hemoragický otok). V České republice (ČR) jsou dostupné dva léčivé přípravky: Viper venom antitoxin a Viperatab. Indikace Viper venom antitoxin (vyrobeno na bázi koňského séra) podléhá pečlivému zvážení, protože jeho aplikace může vyvolat těžké alergické reakce. Podává se i.m. co nejdříve po uštknutí. Aplikace i.v. je přijatelná pouze v život ohrožujících situacích. Viperatab (vyrobeno na bázi ovčího séra) je nealergizující, problémem ale bývá jeho obtížná dostupnost a vysoká cena. Léčivý přípravek se aplikuje i.v., použití i.m. je pokládáno za neúčinné. Před aplikací se mohou podat kortikosteroidy a antihistaminika. Při výskytu alergické reakce je infuze přerušena (11, 12).

Účinná profylaxe vztekliny musí být při podezření z nákazy zahájena do 48 hodin po poranění (potenciálně) infikovaným zvířetem a vyžaduje kombinaci aktivní a pasivní imunizace. Ta spočívá v podání hyperimunního koňského antirabického séra v dávce 40 IU/kg a současně se zahajuje aktivní imunizace podáním první dávky tkáňové vakcíny. Antirabická profylaxe je život zachraňující léčba, která nemá kontraindikace a v naprosté většině případů je dobře snášena (12, 13, 14).

Homologní imunoglobuliny

Vyrábějí se z plazmy zdravých dárců (negativních na HIV1, HIV2, hepatitidu B a C) za předepsaných podmínek. Používají se k profylaxi a terapii některých infekcí a jako substituční a imunomodulační léčba (12).

Homologní specifické imunoglobuliny

Globulinová frakce se získává buď imunizací dárců, nebo výběrem dárců podle skríningu hladin specifických IgG rozlišujících tetanový toxin u protitetanického IgG, antigeny cytomegaloviru (CMV) u přípravků k profylaxi CMV infekce, erytrocytární antigen Rh₀ u antiD léčivých přípravků nebo povrchový antigen viru hepatitidy B u přípravků k profylaxi hepatitidy B. Lidský imunoglobulin proti CMV se používá k profylaxi klinických projevů CMV infekce u pacientů léčených imunosupresivní terapií, zvláště po transplantaci. V ČR jsou dostupné protilátky určené k profylaxi a terapii tetanu, k profylaxi tvorby protilátek proti D faktoru (podání je nutné nejpozději do 72 hodin po porodu nebo ve 28. týdnu těhotenství) a k profylaxi hepatitidy B (do 24–72 hodin od pravděpodobné expozice) (10, 12).

Homologní normální imunoglobuliny

Substituční léčba

Primární imunodeficience

Vrozené poruchy imunitního systému jsou způsobené poruchou genů kódujících některé proteiny důležité pro funkci imunitního systému (5). Hypogamaglobulinemie je pokles plazmatické hodnoty imunoglobulinů. Deficit se může týkat některých tříd imunoglobulinů, protilátek určité specifity nebo mohou chybět úplně všechny izotypy, v tom případě se jedná o agamaglobulinemii. Typickými projevy hypogamaglobulinemie jsou rekurentní infekty dýchacích cest vyvolané patogeny (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium*) (5, 15). Doporučená dávka je 400–600 mg/kg/měsíc. Hladina by se měla udržovat tak, aby před infuzí byla koncentrace IgG v séru minimálně 5 g/l. Substituční léčba se zahajuje velmi pomalou intravenózní infuzí, protože vychytávání antigenů doplňovanými imunoglobuliny může způsobit imunokomplexovou reakci. Doporučuje se začít infuzí počáteční rychlostí 0,5 mg/kg/min. Tato rychlost může být zdvojnásobena ve 20–30minutových intervalech, pokud se neprojeví nežádoucí účinky, až do maximální rychlosti 2 mg/kg/min. Aplikace probíhá pravidelně v intervalech 3–4 týdnů. Substituční terapie hraje zejména s ohledem na další možné alternativy (transplantace kmenových buněk, očkování) u primární imunodeficience klíčovou roli. Léčba primárních imunodeficiencí je doživotní. Proto je důležitým aspektem pro pacienta co nejjednodušší způsob aplikace. Z tohoto hlediska je preferována s.c. aplikace imunoglobulinů. I.m. se imunoglobuliny dají aplikovat jen přechodně při některých primárních imunodeficittech, a proto nejsou vhodnou alternativou (5). Výhodou IVIG oproti SCIG je podávání v delších intervalech.

Sekundární imunodeficience

Jsou získané poruchy imunitního systému. Příčina může být různá. Nejčastěji jsou to podvýživa a infekce HIV. Dalšími příčinami jsou operace, imunosupresivní léčba po transplantaci, další infekce. Na výsledném klinickém obrazu se většinou podílí několik faktorů najednou (5). V terapii je nejdůležitější odstranění příčiny onemocnění. Léčba imunoglobuliny se uplatňuje u sekundárních protilátkových imunodeficiencí nebo u výrazné hypogamaglobulinemie. Indikovaná je zejména u chronické lymfoidní leukemie (CLL) a mnohočetného myelomu. U těchto onemocnění je doporučeno dávkování 0,2–0,4 g/kg každé 3–4 týdny až po dosažení

minimálních plazmatických hladin IgG 5–6 g/l (12, 16).

Imunomodulační léčba

Imunoglobuliny jsou často používány v terapii autoimunitních neuromuskulárních chorob. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, u kterých dochází k poškození periferních nervů, nervosvalové ploténky nebo příčně pruhovaných svalů autoimunitním procesem. Zde se využívá imunomodulační účinek imunoglobulinů (7).

Podrobnější přehled nemocí, u kterých se ukázal příznivý efekt imunoglobulinů, je uveden v tabulce 2.

Guillain-Barrého syndrom (GBS) je nejčastějším akutním autoimunitním onemocněním periferního nervového systému. IVIG se ordinuje co nejdříve. Doporučená dávka IVIG je 0,4 g/kg/den po dobu 5 dní nebo 1 g/kg/den po dobu 2 dní. Při monofázickém průběhu GBS není odůvodněná opakovaná aplikace IVIG. Zejména u pacientů s umělou plicní ventilací je nutné dodat vyšší dávky (2 g/kg) (12, 17, 18). Pacienti s GBS, u kterých nastane po prvním cyklu IVIG zlepšení a později se objeví relaps, mají podstoupit další cyklus IVIG. U pacientů s GBS, kterým nepomůže první aplikace, se další nedoporučuje (18).

Multifokální motorická neuropatie (MMN) je pomalu progresivní, asymetrická motorická neu-

ropatie se svalovou slabostí a atrofiemi bez poruch citlivosti. MIG je lékem první volby a jediná účinná terapie. V úvodu terapie se podává MIG v dávce 2,0 g/kg po dobu 2–5 dní. Efekt léčby se projevuje poměrně rychle (již v prvních dnech a týdnech léčby). Ve většině případů je nutná dlouhodobá udržovací léčba, zejména pokud je efekt podávání MIG účinný. Při opakovaném podávání se obvykle aplikuje 1 g/kg po dobu 2–4 týdnů nebo 2 g/kg po dobu 4–8 týdnů. Frekvence podávání MIG při MMN je individuální (12, 17, 18, 19).

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIPD) je nejčastější chronická autoimunitní periferní polyneuropatie. Při lehkých a středně těžkých formách CIPD je jako léčba první volby indikována kortikoterapie. Pokud je kortikoterapie neúčinná nebo kontraindikovaná, je indikován IVIG. IVIG mají v porovnání s kortikoidy mnohem příznivější profil nežádoucích účinků. Při těžkých formách nebo čistě motorických formách CIPD je terapií volby IVIG. Úvodní dávka IVIG je 0,4 g/kg/den po dobu 5 dní, případně 1,0 g/kg/den po dobu 2 dnů. Pokud je odpověď na léčbu IVIG, pokračuje se jednorázovým podáním dávky 0,4 g/kg (v intervalech 3–5 týdnů) (17, 18, 20).

Myasthenia gravis (MG) je onemocnění, při kterém si tělo vytváří protilátky proti acetylcholinovým receptorům na postsynaptické části nervového spojení. Projevuje se kolísavou svalovou

slabostí a únavností postižených svalů. Dávka IVIG je 0,4 g/kg/den po dobu 5 dní (17, 18, 19). Indikací pro léčbu IVIG při MG jsou tzv. krizové intervence (myastenické krize, hrozící myastenické krize, akutní fulminantní generalizované formy, akutní exacerbace). V průběhu léčby IVIG je vždy nutná současná imunosupresivní léčba (obvykle prednison a azathioprin) a léčba inhibitory cholinesterázy (pyridostigmin). IVIG je možno podat následně po výměnné plazmaferéze (TPE). Opačný postup je nevhodný, protože při TPE po podání IVIG se část imunoglobulinů z oběhu odstraní (18).

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní onemocnění. Cílovou strukturou jsou antigeny bílé hmoty centrálního nervového systému (CNS) (21). Imunoglobuliny patří do 2. linie léčby RS. Limitujícím faktorem je jejich nižší účinnost. Výhodou je zase nižší podíl nežádoucích účinků nebo nižší náklady v porovnání s ostatními léčivy indikovanými v léčbě RS (18, 21). Jsou aplikovány v dávce 0,15–0,20 g/kg jedenkrát měsíčně (22). Zvláštní indikací je podání po porodu, které umožňuje kojení a brání nadměrné aktivaci imunitního systému po ukončení těhotenství (21). Léčbu lze zahájit již 24–48 hodin po porodu (22).

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je nedostatek trombocytů způsobený jejich IgG indukovanou destrukcí. Aplikace vysokých dávek IVIG (1 g/kg po dobu 2 dnů nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dní) se ukázala jako jedna s možností terapie 1. linie ITP. Odpověď na IVIG je rychlá u velké většiny pacientů, avšak trvá maximálně 3 týdny. Opakovaná terapie je velmi nákladná. Další možností je podávání Anti-D imunoglobulinu v dávce 50–75 µg/kg. Efekt je obdobný jako u IVIG (9, 23).

Další použití

Transplantace

Intravenózní imunoglobuliny jsou součástí protokolů používaných při transplantacích. Používají se v kombinaci s TPE a některými dalšími imunosupresivy (např. takrolimus při transplantaci ledviny). Svoje místo si našlo zejména používání polyklonální heterologní specifické protilátky proti T lymfocytům (antithymocytárního globulinu). Po jeho podání dojde k depleci lymfocytů cytolyzou indukovanou komplemtem nebo prostřednictvím Fc receptoru buňkami retikuloendotelového systému (12, 24).

Septické stavy

Imunomodulační účinek polyklonálních imunoglobulinů se uplatňuje jako součást podpůrných režimů při léčbě septických stavů a těž-

Tabulka 2. Nejčastější indikace imunoglobulinů (8, 9, 18)

Imunologie (15%)	Primární a sekundární imunodeficeience
Neurologie (35–40%)	Guillain-Barrého syndrom Myasthenia gravis Zánětlivé myopatie Chronická zánětlivá demyelinizující polyneuropatie Stiff person syndrome Farmakorezistentní epilepsie u dětí Roztroušená skleróza
Hematologie (15–20%)	Imunitní trombocytopenie Stav po transplantaci kostní dřeně Myelom Chronická lymfoblastická leukemie Aplazie kostní dřeně spojená s infekcí parvovirem B19 Imunitní neutropenie Autoimunitní hemolytická anemie Hemolytická nemoc novorozenců Aplastická anemie Diamond-Blackfanova anemie Trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom
Jiné (30%)	Gangrenózní pyoderma Toxická epidermální nekrolýza Imunitní urtikaria Atopická dermatitida Skleromyxedem Kawasakio nemoc Systémové vaskulitidy Systémový lupus erythematoses Streptokokový toxický šok. syndrom Autoimunitní uveitida Revmatoidní artritida Dermatomyozitida, polymyozitida

kých bakteriálních infekcí (25, 26). Mechanismus účinku je pravděpodobně daný bloádou cytokinů (27). Ig používané při léčbě septických stavů jsou obohaceny kromě IgG o další frakce (obsahují 12 % IgM, 12 % IGA a 76 % IgG) (7).

Cesty podání

Subkutánně (s. c.) – Výhodou je jednoduchá aplikace, takže pacient nebo ošetřující personál může podat příslušnou dávku v domácím prostředí (5, 15). S. c. lze podat i některé léčivé přípravky pro i. m. aplikaci (5). Podávání je možné buď za pomoci infuzní pumpy, nebo přímým podáním metodou rapid push, kdy si rychlost podávání řídí pacient sám. Doporučená počáteční rychlost je 10–15 ml/hod u pacienta do 40 kg a u pacientů nad 40 kg pak 20 ml/h na jedno místo. Rychlost lze postupně zvyšovat až na 30 ml/h v závislosti na přípravku. Čas podání by neměl přesáhnout 90 min. Vzdálenost mezi dvěma aplikačními místy by měla být minimálně 5 cm. Do jednoho místa vpichu se obvykle podává 5–20 ml. Aplikovat lze do podkoží břicha, stehů, horní části paže, dolní části zad (12, 28). Subkutánní podávání je preferováno pacienty v produktivním věku.

Intramuskulárně (i. m.) – Nevýhodou je pomalé vstřebávání, bolestivost a nemožnost podání vyšších koncentrací. Léčivé přípravky určené k i. m. aplikaci se nesmí podávat i. v. (9). Je-li celková dávka velká (≥ 5 ml), doporučuje se rozdělit ji a aplikovat ji na různá místa (12). Pro většinu vrozených imuno-deficiencí nejsou ale dostačující léčbou (5). Rozdíl mezi SCIG nebo i. m. přípravky a IVIG je v limitní koncentraci IgA a přítomnosti imunokomplexů. Při intravenózním podání většiny SCIG nebo i. m. přípravků hrozí riziko šoku (10).

Intravenózně (i. v.) – Počáteční rychlost podání je od 0,3–0,5 ml/kg/h až po 6 ml/kg/h v závislosti na léčivém přípravku (12). Po aplikaci se asi v 5–15 % případů vyskytují nežádoucí účinky. Použití IVIG může zabránit špatný cévní přístup, systémová reakce a potřeba hospitalizace pacienta (5, 9). Pro pacienty bývá nevýhodou, že musí kvůli aplikaci cestovat do zdravotního zařízení. I. v. podání je výhodné spíše pro starší pacienty nebo u pacientů, kde je nevhodující častá aplikace, mají strach z jehel nebo je nutná kontrola u lékaře. Důležitým faktorem pro výběr IVIG je možnost podání vyšších dávek (28). Převod pacientů starších 2 let z IVIG na SCIG je podle evropských a amerických doporučení odlišný.

Americká doporučení vychází z FDA a doporučují dávku navýšit 1,37krát pro 10% přípravky a 1,53krát pro 20% IgG přípravky. Výsledné množství se rozdělí do 2 dílčích dávek. V Evropě je nejčastěji doporučován poměr 1 : 1. Zachováním poměru 1 : 1 dosáhneme stejných či mírně vyšších sérových hladin IgG při současně klinicky významné redukci počtu a závažnosti infekcí, která se neliší od i. v. aplikace (28, 29).

Nejčastější nežádoucí účinky

Podávání Ig dětem a dospívajícím není odlišné od podávání dospělým, protože dávkování je u každé indikace dáno tělesnou hmotností a upravováno dle klinického přínosu (12). Podávání imunoglobulinů je obecně pokládáno za bezpečné. Nežádoucí účinky může ovlivnit velké množství faktorů, jako jsou indikace, věk, dávka, rychlost podání, ale také některé rozdíly mezi jednotlivými léčivými přípravky (jiné pomocné látky, pH, technologie výroby). Nežádoucí účinky se mohou projevit okamžitě nebo s určitým opožděním. Okamžité nežádoucí účinky mohou připomínat symptomy chřipky (bolesti hlavy, zvýšená teplota, malátnost, bolesti svalů, nauzea, zvracení). Tyto reakce se většinou objeví po prvních 30 minutách

Tabulka 3. Registrované a obchodované léčivé přípravky v ČR (12, 31)

Přípravek	Podíl proteinu humanum	Podíl imunoglobulinu (%)	Podíl specif. imunoglobulinu	Koncentrace IgA (mg/ml)	Cesta podání	Počet spotřebovaných balení za rok 2013 v ČR	Výdej	Výrobce, nebo držitel rozhodnutí o registraci
Flebogamma	0,5 g, 1 g, 2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g	97		0,1–0,5	i. v.	12 362	žádanka	Grifols
Gammagard	5 g, 10 g	90		0,003	i. v.	1 459	žádanka	Baxter
Kiovig	1 g, 2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g	98		0,14	i. v.	13 688	žádanka	Baxter
Gammanorm	1 650 mg	95		0,0825	s. c., i. m.	3 596	recept	Octapharma
Hizentra	1 g, 2 g	98		0,05	s. c.	4 182	žádanka, recept	CSL Behring GmbH
Igamad	320 mg	95	AntiD – 0,3 mg	*	i. m.	13 274	žádanka	Grifols
Igampia	1 280 mg	95		*	i. m.	14 860	recept, žádanka	Grifols
Neohepatect	100 mg, 500 mg, 2 g	96	Immunoglobulinum humanum hepatitidis B – 50 IU/ml	2	i. v.	987	žádanka	Biotest Pharma
Octagam	2 g, 5 g, 10 g, 20 g	95		0,4	i. v.	4 963	žádanka	Octapharma
Pasteurised Human Antitetanus immunoglobulin	160 mg	95	Imunoglob. hum. tet. 250 IU	*	i. m., s. c.	2 563	žádanka, recept	Grifols
Privigen	2,5 g, 5 g, 10 g	98		0,025	i. v.	2 665	žádanka	CSL Behring GmbH
Rhesonativ	165 mg, 330 mg	95	AntiD – 0,125 mg, 0,250 mg	0,0825	i. m., s. c.	8 317	žádanka	Octapharma
Rhophylac	60 mg/ml z toho je 10 mg/ml albumin	95	AntiD – 0,3 mg	0,005	i. m., i. v.	2 280	žádanka	CSL Behring GmbH
Subcutuvia	0,8 g, 1,6 g	95		4,8	i. m., s. c.	24 800	žádanka, recept	Baxter

*Výrobce neuvádí v SPC

Použité zkratky: i. m. – intramuskulární, i. v. – intravenózní, s. c. – subkutánní

Tabulka 4. Používané neregistrované léčivé přípravky (12)

Přípravek	Koncentrace	Cesta podání	Výrobce/držitel rozhodnutí
Atgam	50 mg/ml	i. v.	Pfizer
Cytotect	50 IU/ml	i. v.	Biotest
Favirab*	400 IU/ml	i. m.	Sanofi Pasteur
Pentaglobin	50 mg/ml	i. v.	Biotest Pharma
Viperatab*	100 mg/4 ml	i. v.	Micropharma Ltd.
Viper venom antitoxin*	150 IU/1 ml	i. m., i. v.	Biomed (v ČR distribuuje Biotika Biochemia)

*Přípravek používaný v rámci specifického léčebného programu
Použité zkratky: i. m. – intramuskulární, i. v. – intravenózní, s. c. – subkutánní

Tabulka 5. Léčivé přípravky s imunosupresivní aktivitou (12)

Přípravek	Koncentrace	Cesta podání	Výrobce/držitel rozhodnutí
ATG Fresenius	20 mg/ml	i. v.	Neovii Biotech GmbH
Thymoglobuline	5 mg/ml	i. v.	Genzyme (v ČR distribuuje Sanofi Aventis)

Použité zkratky: i. m. – intramuskulární, i. v. – intravenózní, s. c. – subkutánní

po aplikaci a mohou souviset s rychlostí podání infuze, zvláště pokud je imunoglobulin podáván poprvé. V případě nežádoucích účinků se rychlost infuze buď sníží, nebo se infuze úplně zastaví. Při obavě z komplikací se podává bezprostředně před aplikací i. v. hydrokortison. Anafylaktická reakce u pacientů s IgA deficiencí je poměrně vzácná (30). Pokud by došlo k anafylaktické reakci, aplikuje se adrenalin a hydrokortison, a je-li nutné, zahájí se kardiopulmonární resuscitace (5). Pozdní nežádoucí účinky jsou vzácné a zahrnují renální selhání (způsobeno přítomnými cukry, kterými jsou imunoglobuliny v přípravcích stabilizovány), tromboembolické příhody, neutropenii, hemolytickou anemii a u pacientů s anamnézou těžké migrenózní ataky aseptickou meningitidu (27). Pomalejší infuze a správná hydratace pacienta pomáhají snížit četnost pozdních nežádoucích účinků (30).

Nejčastěji používané Ig přípravky jsou uvedeny v tabulkách 3, 4 a 5.

Závěr

Imunoglobuliny jako složky imunitního systému mají v lidském organismu nezastupitelnou úlohu v jeho obranných mechanismech. Terapeuticky se využívají pro svou imunomodulační aktivitu a jako substituční terapie. Jejich široké využití je dané hlavně komplexním mechanismem účinku. Léčivé přípravky s obsahem imunoglobulinů vyrábí řada výrobců, a ačkoli mohou být vnímány jako ekvivalentní, neměly by být pokládány za generické přípravky, jelikož rozdíly v procesu jejich výroby mají vliv na opsonizační aktivitu imunoglobulinů, funkci Fc receptorů i jejich schopnost vazby na komplement. U každého přípravku je rozdílná koncentrace IgA (9, 32). Spotřeba imunoglobulinů každoročně stoupá.

Je to způsobeno zejména stoupajícím použitím imunoglobulinů u některých onemocnění (CIDP, PID), používáním v off-label indikacích a také zlepšením dostupnosti přípravků. V ČR se ročně spotřebuje 52 kg SCIG a 260 kg IVIG (33). Výdej většiny přípravků je vázán na žádanku formou zvlášť účtovaného léčivého přípravku (ZÚLP). Imunoglobuliny se používají jako léčivé přípravky na léčbu specifických onemocnění. Péče o pacienty s těmito onemocněními je koncentrována do specializovaných center. Některé hlavně subkutánní imunoglobuliny jsou zdravotní pojišťovnou hrazeny i formou receptu. Imunoglobuliny mají dobrý bezpečnostní profil, jejich nevýhodou může být vysoká cena.

Literatura

1. Ferenčík M. Imunitní systém: informace pro každého. 1. vydání. Praha: Grada; 2005. 236 s.
2. Hořejší B, Bartůňková J. Základy imunologie. Praha: Triton; 2009. 260 s.
3. Fábriová V, A kol. Imunohematologie a transfúzní medicína pro praxi. 1. vydání. Praha: Grada; 2012. 224 s.
4. Antibody. Wikipedia. [online]. [cit. 6.10.2014]. Dostupné na: en.wikipedia.org.
5. Bartůňková J, Šedivá A, Janda A. Imunodeficiencie. 2. vydání. Praha: Grada; 2007. 256 s.
6. Kralickova P, Krcmova I, Krejssek J. Protidátkové imunodeficiencie. Postgraduální medicína. 2012; 9: 52–60.
7. Penka M, Tesařová E, a kol. Hematologie a transfúzní lékařství II. 1. vydání. Praha: Grada; 2012. 192 s.
8. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol. 2005; 142: 1–11.
9. Kováč L, Sýkora P, Čížnár P. Intravenózně imunoglobuliny a ich imunomodulační účinek v pediatrii. Pediatr. Prax. 2012; 13(2): 65–70.
10. Fusek M, Vítek L, Blahoš J, Hajdúch M, Ruml T, a kol. Biologická léčiva: Teoretické základy a klinická praxe. 1. vydání. Praha: Grada; 2012. 228 s.
11. Valenta J. Co Dělat při ústknutí zmijí obecnou. Interní Med. 2011; 13(5): 222–224.
12. Databáze léků. SUKL [online]. [cit 06.10.2014]. Dostupné na: www.sukl.cz.
13. Kořínková M. Antirabická profylaxe. Lek. listy. 2009; 8: 32–33.

14. WHO Expert Committee on Rabies. WHO Expert Committee on Rabies [meeting held in Geneva from 24 to 30 September 1991]: eighth report. Geneva: World health organization. 1992, WHO technical report series 824: 84.

15. Čížnár P, Smutková M. Prvé zkušenosti s domácí léčbou subkutánními imunoglobuliny. Pediatr. Prax. 2011; 12(6): 254–256.

16. Sekundární imunodeficiencie. Baxter [online]. c 2014 [cit. 4.10.2014]. http://www.baxter.cz/pro_odborniky_ve_zdravotnictvi/lidske_imunoglobuliny/terapie/sekundarni_imunodeficiencie/index.html.

17. Piňha J. Intravenózní imunoglobulin u autoimunitních nervosvalových onemocnění. Remedia 2012; 22(3): 215–220.

18. Špalek P. Intravenózní imunoglobulin v léčbě autoimunitních neurologických onemocnění. Neurol. Praxi. 2011; 12(6): 398–402.

19. Bednář J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Vencovský J, Litzman J, Koříšek Z, Suchý M, Pátá M, Koženský P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. Neurol. Prax. 2011; 12(3): 203–205.

20. Bednář J. Intravenózní lidský imunoglobulin jako léčba 1. volby u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie? Neurol. Prax. 2013; 14(4): 221–222.

21. Havrdová E. Léčba roztroušené sklerózy. Remedia. 2007; 17(1): 61–72.

22. Krasulová E, Havrdová E. Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšni. Neurol. pro praxi. 2008; 9(4): 218–222.

23. Dulíček P. Nové možnosti léčby chronické idiopatické trombocytopenické purpury. Remedia. 2009; 19(5): 336–340.

24. Burgelová M. Imunosupresivní léčba po transplantaci ledviny – současné přístupy. Remedia. 2011; 21(4): 321–328.

25. Werdan K. Supplemental immune globulins in sepsis. Clin Chem Lab Med. 1999 Mar; 37(3): 341–349.

26. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock [Internet]. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 16; 9:CD001090. doi: 10.1002/14651858.CD001090.pub2.

27. Řeháček V, Masopust J, a kol. Transfúzní lékařství. 1. vydání. Praha: Grada; 2013. 240 s.

28. Králíčková P, Krčmová I, Krejssek J. Imunoglobulinová substituční léčba u nemocných s primárními imunodeficiencí. Prakt. Lék. 2014; 94(1): 10–15.

29. Thepot S, Malphettes M, Gardeur A, et al. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. J. Clin. Immunol. 2010; 30(4): 602–606.

30. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin, Adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol. 2005; 29(3): 173–184.

31. MV-AISLP pro Windows, verze 3.2014. 32. 65–70, FDA Blood Products Advisory Committee 62nd Meeting, Bethesda, Maryland, March 26, 1999, Transcript, Miller Reporting Company, Inc. <http://www.fda.gov/ohrms/docket/ac/99/transcript/3504t2.pdf>.

33. Produkce polyvalentních subkutánních imunoglobulinů (SCIG) a polyvalentních intravenózních imunoglobulinů (IVIG) ve světě a v ČR. Medical Tribune [online]. [cit 06. 10. 2014]. <<http://www.tribune.cz/clanek/32557-produkce-polyvalentnich-subkutannich-imunoglobulinu-scig-a-polyvalentnich-intravenoznich-imunoglobulinu-ivig-ve-svete-a-v-cr>>.

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2014
Článek přijat k publikaci: 24. 11. 2014

PharmDr. Slavomír Strašík

Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
slavomir.strasik@fnmotol.cz

