

Návrh standardu imunoglobulinové léčby nemocných s protilátkovými imunodeficiencemi

Výbor České společnosti alergologie a klinické imunologie

Pracovní skupina pro primární imunodeficiencie

Základem léčby nemocných s klinicky manifestními závažnými protilátkovými imunodeficiencemi je substituční imunoglobulinová léčba. Její místo je v léčbě těchto poruch nezastupitelné a není ji v současné době možno plně nahradit žádným jiným standardním přístupem. Pouze ve výjimečných případech, kdy ze závažných důvodů není možno léčbu imunoglobuliny podávat, je určitou alternativou profylaktické podávání antibiotik. Profylaktické podávání antibiotik má ale důležitou roli v péči o nemocné s mírnějšími poruchami tvorby protilátek, může také doplňovat imunoglobulinovou substituci, pokud je tato klinicky nedostatečná.

V případě sekundárních protilátkových imunodeficiencí s klinickou manifestací imunodeficiencie existují pozitivně vyznívající studie ukazující na pozitivní efekt použití imunoglobulinové substituce u nemocných s chronickou lymfatickou leukémií [1, 2] a s mnohočetným myelomem [1, 3]. Je ale celá řada dalších sekundárních hypogamaglobulinémií, kde je imunoglobulinová substituce celosvětově doporučena a využívána, přestože pro ni chybí jednoznačné důkazy. Patří sem zejména závažné sekundární poruchy tvorby protilátek po imunosupresivní léčbě, nejčastěji po použití biologické léčby zaměřené proti B-lymfocytům.[4] Z hlediska indikovanosti a účinnosti léčby není žádný důvod, proč by měl být rozdíl mezi primárními imunodeficiencemi a sekundárními hypogamaglobulinémiemi způsobenými poruchou tvorby protilátek. [1, 5]. Tomu odpovídá i doporučení EMA [6].

Formy imunoglobulinové léčby

Intramuskulární imunoglobulinová léčba umožňuje podávání pouze malých dávek imunoglobulinů, což neodpovídá současným doporučeným standardům. Tuto léčbu je možno použít pouze u lehkých sekundárních protilátkových imunodeficiencí.

Intravenózní imunoglobulinová léčba umožňuje podávat dávky dostatečně vysoké pro potřeby substituce, ty je možno podávat jednou za 3-4 týdny. Moderní preparáty velmi zřídka vyvolávají závažné vedlejší reakce, pokud se vedlejší reakce objevují, bývají mírného stupně (grade 1 nebo 2 podle CTCAE[7]). Limitací je nutnost opakovaného žilního přístupu a nutnost podání ve zdravotnickém zařízení.

Subkutánní imunoglobulinové deriváty jsou další formou moderní imunoglobulinové léčby. Principem je podávání roztoku imunoglobulinu do podkoží. U dospělých je po stabilizaci léčby možno do jednoho aplikačního místa podat 25-50 ml podle použitého preparátu, v případě nutnosti podání většího množství lze aplikaci provést do více míst. Subkutánní injekce jsou podávány častěji než aplikace intravenózní, obvykle 1-2x týdně, což vede ke stabilnější plazmatické hladině IgG. Preparát je možno podávat buď programovatelnou injekční pumpou, nebo si ho pacient sám aplikuje přímo „z ruky“ (tzv. rapid-push léčba). Variantou je i tzv. facilitovaná subkutánní infúze, kdy je po předchozím zvýšení propustnosti podkožního vaziva účinkem hyaluronidázy možno během jedné infúze podat stejnou dávku jako při intravenózním podání imunoglobulinu, tj. léčbu stačí podávat 1x za 2-4 týdny.

Subkutánní i intravenózní léčba jsou pravděpodobně stejně účinné. Na výběr konkrétního způsobu léčby má, kromě medicínských aspektů (individuální tolerance preparátů, žilní přístup, ztráty protilátek díky komplikujícím onemocněním), významný vliv rozhodnutí pacienta. Ten sám musí zvážit, který způsob je pro něj nejvýhodnější.

Zahájení imunoglobulinové léčby

Kritéria pro zahájení imunoglobulinové léčby jsou nesporná v případě jednoznačně definovaných závažných primárních imunodeficiencí s poruchou tvorby protilátek jako je běžná variabilní imunodeficience (CVID), X-vázaná a jiné typy vrozených agamaglobulinémií, Goodův syndrom, hyper-IgM syndromy, Wiskottův-Aldrichův syndrom, některé kombinované imunodeficience. Imunoglobulinovou léčbu je třeba pečlivě zvážovat v případě primárních hypogamaglobulinémií, které není možné zařadit do obvyklých klasifikačních schémat (používají se termíny jako idiopatická primární hypogamaglobulinémie [8], neklasifikovaná primární hypogamaglobulinémie [9]). Při rozhodování je potřeba brát v úvahu především přítomnost imunodeficitních příznaků, hladinu sérového IgG, schopnost specifické protilátkové odpovědi a klinický stav nemocného. Z hlediska sérové hladiny IgG je možno za vysoce indikovanou k substituční léčbě považovat pokles IgG pod 2,0 g/l, běžně ale terapii zvažujeme již při poklesu IgG pod 5 g/l. Specifickou imunitní odpověď hodnotíme po antigenním stimulu proteinového (tetanický toxoid) a polysacharidového (nekonjugovaná polysacharidová pneumokoková vakcína nebo vakcína proti břišnímu tyfu) charakteru. Specifickou protilátkovou odpověď bychom měli hodnotit vždy pokud nehrozí riziko z prodlení. Za zachovalou specifickou imunitní odpověď považujeme dosažení dostatečné protektivní hladiny specifických protilátek, která závisí na typu vakcíny a metodě stanovení. Z hlediska imunodeficitních příznaků podporuje indikaci imunoglobulinové léčby anamnéza komplikovaných nebo častých, zejména bakteriálních respiračních infekcí, poinfekční změny na HRCT plic (jako např. bronchiectázie), ale i výskyt autoimunitní trombocytopenické purpury nebo dalších závažných autoimunitních nebo neinfekčních zánětlivých komplikací. Léčba může být indikovaná i u nemocného s „normální“ hladinou IgG, ale s poruchou specifické imunitní protilátkové odpovědi a výraznou klinickou manifestací protilátkové imunodeficience.

V případě lehčích hypogamaglobulinémií, typicky sekundárních humorálních imunodeficiencí, by imunoglobulinová léčba u těchto nemocných měla být nasazena až v případě, že je neúspěšná antibiotická profylaxe (např. ko-trimoxazolem nebo azitromycinem), nebo pokud z jakéhokoliv důvodu není možno tuto léčbu podávat. V těchto případech je potřeba zvážit závažnost a frekvenci infekcí (především se jedná o závažné bakteriální infekce zejména respiračního traktu), efektivitu antibiotické léčby a sérovou hladinu imunoglobulinů. Hodnoty IgG pod 4 g/l jsou obvykle považovány za významný faktor v rozhodovacím procesu.[6] V případě lehčích forem, zejména u léky navozeného protilátkového imunodeficitu, je vhodné doplnit schopnost specifické protilátkové odpovědi stejným způsobem jako u primárních imunodeficiencí.

Dávky imunoglobulinové léčby

Léčebná dávka imunoglobulinů musí být výrazně individualizovaná. Cílem je dosáhnout stavu, kdy je pacient chráněn před závažnými infekčními komplikacemi, neobjevují se u něj pneumonie ani častější exacerbace bronchitidy a zmírňují se i další klinické projevy imunodeficience[10]. Zahájení léčby je možné

podle různých schémat odrážejících zvyklosti a možnosti jednotlivých pracovišť, ale také individuální odpovědnost pacienta.

Zahájení intravenózní léčby

Obvykle se při první infúzi podává nízká dávka (u dospělého pacienta 2-2,5 g IVIG), při nepřítomnosti vedlejších reakcí je možno při prvním sezení podat až 10 g. Další dávky bývají podávány v intervalu několika dnů až týdne, postupně se stoupá do cílové udržovací dávky v závislosti na toleranci pacienta a výskytu možných vedlejších reakcí (nejčastěji zvýšení teploty, únavnost, někdy I třesavka). Toho je možno dosáhnout obvykle během 3-5 sezení.

Zahájení subkutánní léčby

Pokud je pacient léčen subkutánními imunoglobuliny, je možno od začátku podávat plnou jednorázovou dávku, z počátku nižší rychlostí (15 ml/hod), rychlost je možné postupně zvyšovat podle individuální snášenlivosti pacienta.

Udržovací léčba

U pacienta bez závažnějších infekčních komplikací je doporučená udržovací dávka 400 mg IgG/kg váhy /3-4 týdny u intravenózní léčby a 100 mg IgG/kg váhy/týden u léčby subkutánní v závislosti na klinickém obraze. Je vhodné udržovat dlouhodobě předinfúzní hladinu IgG nad 6 g/l. U nemocných s komplikovaným průběhem je někdy nutno podat dávky i více než dvojnásobné, předinfúzní hladiny IgG by měly být v mezích „normálních“ referenčních hodnot dané věkové skupiny.

V případě sekundárních imunodeficiencí je často možno podávat nižší iniciační i udržovací dávky, běžně se udává 200-400 mg/kg/měsíc

Monitorování nemocných

Subkutánní léčba je podávána doma po adekvátním zaškolení a zvládnutí aplikační techniky, intravenózní léčba je v našich podmínkách podávána ve zdravotnických zařízeních. Každý pacient s primárními hypogamaglobulinémiemi by měl být pravidelně, nejméně jedenkrát za rok, sledován v centru se zaměřením na diagnostiku a léčbu nemocných s primárními imunodeficiencemi. V případě sekundárních hypogamaglobulinémií by měl být sledován ve specializovaných centrech v závislosti na své základní diagnóze, pokud je to možné

Před zahájením léčby by měl být pacient vyšetřen na možnou přítomnost infekce hepatitidou B a C, HIV, dále je indikováno vyšetření krevního obrazu a základní biochemické vyšetření včetně jaterních testů. Po stabilizaci stavu by měly být hladiny IgG u nemocných sledovány nejméně 1x ročně (optimálně však ve 3-6 měsíčních intervalech), stejně jako krevní obraz a jaterní testy. V závislosti na klinickém stavu nemocného s vrozenou poruchou imunity by měly být monitorovány plicní funkce, HRCT plic, ultrazvukové vyšetření břicha a eventuálně endoskopie GIT. Frekvence těchto a dalších kontrol závisí na klinickém stavu nemocného.

Délka imunoglobulinové léčby

Substituční léčba primárních imunodeficiencí je obvykle celoživotní, pokud nedošlo k úspěšné transplantaci hematopoetických buněk s nástupem vlastní tvorby imunoglobulinů. Sekundární humorální imunodeficience mohou být přechodné, závislé na aktivitě základního onemocnění a podané léčbě. Pokračování v nastavené substituční léčbě je vhodné v pravidelných intervalech přehodnocovat.

Charakter a management nežádoucích účinků

Závažné systémové nežádoucí reakce jsou při podání imunoglobulinových přípravků velmi vzácné. Vyšší riziko je popsáno u preparátů k intravenóznímu podání. U subkutánních pak převládají především lokální reakce v místě aplikace. Celkové reakce se mohou objevit u intravenózní léčby. V případě mírné nežádoucí reakce (jako je například bolest hlavy, třesavka, zvýšení teploty) je doporučeno snížení rychlosti podání nebo krátkodobé přerušení, při rozvoji závažné systémové reakce pak postupujeme podle příznaků. V rámci prevence nežádoucích účinků jako je bolest hlavy lze také podat premedikaci (např. nesteroidní antirevmatika a/nebo hydrokortison 100 mg i.v.). Pokud se nežádoucí účinky opakují nebo je nutné premedikaci podávat opakovaně, měl by být zvážen převod na subkutánní imunoglobulinové přípravky. Přítomnost anti-IgA autoprotilátek nebo absence IgA nejsou kontraindikací podání imunoglobulinů. U těchto pacientů se doporučuje zahájit preferenčně terapii subkutánními přípravky. S opatrností podáváme intravenózní přípravky u pacientů s renálním postižením či chronickým srdečním selháním, u těchto pacientů preferenčně podáváme subkutánní preparáty.

1. Cinetto F, Neri R, Vianello F, Visentin A, Barilà G, Gianese S, Lanciarotta A, Milito C, Rattazzi M, Piazza F, Trentin L, Zambello R, Agostini C, Scarpa R. Subcutaneous immunoglobulins replacement therapy in secondary antibody deficiencies: Real life evidence as compared to primary antibody deficiencies. *PLoS One* 2021; **16**:e0247717.
2. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995; **17**:75-80.
3. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994; **343**:1059-63.
4. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019; **10**:33.
5. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, Trentin L, Lévy V. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol* 2021; **106**:439-49.
6. EMA. : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf.
7. CTCAE. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
8. Driessen GJ, Dalm VA, van Hagen PM, Grashoff HA, Hartwig NG, van Rossum AM, Warris A, de Vries E, Barendregt BH, Pico I, Posthumus S, van Zelm MC, van Dongen JJ, van der Burg M.

- Common variable immunodeficiency and idiopathic primary hypogammaglobulinemia: two different conditions within the same disease spectrum. *Haematologica* 2013; **98**:1617-23.
9. Janssen LMA, Reijnen ICGM, Milito C, Edgar D, Chapel H, de Vries E, consortium u. Protocol for the unclassified primary antibody deficiency (unPAD) study: Characterization and classification of patients using the ESID online Registry. *PLoS One* 2022; **17**:e0266083.
 10. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**:1354-60.e4.

Tento dokument byl revidován členy Skupiny pro primární imunodeficiencie ČSAKI a výborem ČSAKI