

## Dożylnie i podskórne immunoglobuliny stosowane terapeutycznie

### *Intravenous and subcutaneous immunoglobulins for therapeutic use*

Judyta Lachowicz, Aleksandra Spodymek

Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa im. Prof. dr. hab. Tadeusza Dorobisza we Wrocławiu

#### Streszczenie

Immunoglobuliny to cząsteczki, których działanie ma duży udział w wielu procesach odpornościowych zachodzących w organizmie człowieka. Możliwość ich pozyskiwania z osocza dawców krwi umożliwia przetwarzanie ich w postaci leku, które mogą być stosowane w celach immunomodulacyjnych i przeciwzapalnych. Nieprzerwanie trwające od ponad 50 lat badania mające na celu ulepszenie procesów produkcyjnych oraz lepsze zrozumienie mechanizmów działania preparatów immunoglobulin, sprawiają że zwiększa się ich udział w leczeniu coraz większej liczby chorób. Dzięki opracowaniu podskórnej formy, preparaty immunoglobulin stały się wygodne w użyciu dla pacjentów potrzebujących przewlekłej terapii. Podawane w takiej postaci wiążą się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. (*Farm Współ* 2025; 18: 36-45) doi: 10.53139/FW.20251803

Słowa kluczowe: IVIG, SCIG, produkcja, immunomodulacja, działania niepożądane

#### Abstract

Immunoglobulins are molecules highly involved in many immune processes occurring in the human body. The ability to extract them from blood donor plasma makes it possible to process them into a drug form that can be used for immunomodulatory and anti-inflammatory purposes. Continuous research for more than 50 years to improve manufacturing processes and to better understand the mechanisms of action of immunoglobulin preparations has increased their contribution to the treatment of more and more diseases. With the development of the subcutaneous form, immunoglobulin preparations have become convenient for patients needing chronic therapy. They are also associated with a lower risk of serious adverse effects when administered in this form. (*Farm Współ* 2025; 18: 36-45) doi: 10.53139/FW.20251803

Keywords: IVIG, SCIG, production, immunomodulation, adverse effects

#### Wstęp

Stosowane terapeutycznie preparaty immunoglobulin to stężone preparaty ludzkiej immunoglobuliny klasy G przygotowane w drodze frakcjonowania dużych pul osocza dawców. Zostały opracowane około 50 lat temu w celu wsparcia profilaktyki pacjentów z niedoborami odporności. Od tego czasu znalazły zastosowanie w wielu innych chorobach.

Preparaty immunoglobulin otrzymywane są z pulowanego osocza pochodzącego od 10 000 – 40 000 dawców krwi. Zawierają spektrum przeciwciał odzwierciedlających skumulowane narażenie populacji dawców na środowisko [1].

Preparaty immunoglobulin nazywa się “poliwalentnymi” lub “normalnymi” IgG, aby wskazać, że osocze użyte do ich przygotowania pochodzi od dawców, u których nie stwierdzono podwyższonego poziomu klinicznie istotnych przeciwciał - donacje osocza zawierające klinicznie istotne przeciwciała wykorzystuje się do produkcji immunoglobulin swoistych takich jak anti-HBs, immunoglobulina przeciw tężcowi, przeciwko wirusowi cytomegalii lub przeciwko wścieklicznie [2].

Czynnymi substancjami IVIG są przeciwciała IgG ale w składzie znajduje się też wiele białek o działaniu immunomodulacyjnym takich jak cząsteczki CD4, CD8, cytokiny Th2 i ich antagoniści. Obecna jest też

niewielka domieszka przeciwciał klasy IgA oraz IgM [3,4].

## Produkcja

Proces produkcji preparatów immunoglobulin obejmuje etapy od kwalifikacji dawców do oddania krwi do kontroli jakości ostatecznego produktu.

### Badanie przesiewowe dawców

Osocze do produkcji preparatów immunoglobulin powinno pochodzić od zdrowych, wielokrotnych dawców o znanej historii medycznej, u których wykluczono ryzyko transmisji czynników zakaźnych przenoszonych przez osocze. Tymczasowe i stałe kryteria dyskwalifikacji wyznaczone są na poziomie krajowym. Dodatkowe kryteria mogą zostać wyznaczone przez frakcjonator [1].

### Pobieranie osocza i przechowywanie

Osocze może pochodzić z rozdziału krwi pełnej lub z aferezy. Jeśli pochodzi z krwi pełnej musi zostać zamrożone do 72 godzin od pobrania lub jeśli pobrana krew jest przechowywana w 4°C to do 72 godzin od rozdzielania osocza od krwinek. Osocze z rozdziału krwi pełnej jest bardziej zanieczyszczone leukocytami i płytkami krwi i zwykle ma o 10–20% wyższe stężenie IgG w porównaniu z osoczem z aferezy [1].

Osocze jest zazwyczaj przechowywane przez kilka miesięcy w temperaturze poniżej -20°C. Większość osocza do produkcji preparatów immunoglobulin jest mrożona w ciągu 24 godzin od pobrania do temperatury od -25 do -30°C ponieważ jest ono również używane do produkcji czynnika VIII [1].

### Badania wirusologiczne i immunoematologiczne

Każda donacja użyta do produkcji IVIG powinna być negatywna pod kątem obecności przeciwciał przeciwko HIV, HCV i antygenowi powierzchniowego HBV (HBsAg). Każda donacja lub kilka spulowanych donacji są testowane pod kątem genomowych markerów wirusowych HIV, HBV, HCV, HAV i parwowirusa B19 metodą PCR [1,5].

Produkcyjna pula osocza również musi uzyskać wynik negatywny na obecność HCV metodą analizy kwasów nukleinowych (NAT), przeciwciał przeciwko HIV i HBsAg. Wiele frakcjonatorów osocza sprawdza również czy produkcyjna pula osocza nie zawiera wykrywalnego DNA parwowirusa B19 i RNA HAV [1].

Frakcjonator może wymagać żeby osocze zawierało odpowiednio niski poziom naturalnych przeciwciał anty-A i anty-B w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hemolitycznych. Miano przeciwciał powinno wynosić mniej niż 64. W osoczu nie mogą znajdować się przeciwciała anty-D [1].

### Oczyszczanie

Zanieczyszczenia osocza mogą powodować działania niepożądane ostatecznego produktu. Należą do nich aktywator prekalikreiny (PKA), prekalikreina, aktywowane czynniki krzepnięcia, białka dopełniacza [1,5]. Inne zanieczyszczenia, takie jak plazmina i plazminogen, mogą rozkładać IgG zmniejszając aktywność niektórych przeciwciał podczas przechowywania [1]. Procesy produkcyjne preparatów immunoglobulin powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapobiegać denaturacji IgG i zminimalizować obecność zanieczyszczeń. Nie jest to jednak w 100 % możliwe. W ostatecznym preparacie znajdują się śladowe ilości wyżej wymienionych związków [1].

W większości procedur oczyszczania osocze najpierw rozmraża się w temperaturze od 2 do 3°C. Proces ten nazywany jest krioprecypitacją. Krioprecypitat może zostać poddany adsorpcji chromatograficznej w celu pozbycia się kompleksu protrombiny, antyprotrombiny i inhibitora C1. Może być również poddany wytrącaniu etanolem przy neutralnym pH w celu wytrącenia fibrynogenu. Innymi stosowanymi procesami oczyszczania są: inkubacja w niskim pH w celu wytrącenia euglobulin, obróbka kwasem kaprylowym, precypitacja PEG, chromatografia kationowymienna i anionowymienna ekstrahująca albuminę oraz usuwająca IgA, która może być przyczyną ciężkiego wstrząsu anafilaktycznego u pacjentów z niedoborem IgA, u których występują przeciwciała anty-IgA. Po procesie oczyszczania z jednego litra osocza uzyskuje się od 4 do 4,5 g IgG [1].

W zależności od procesu oczyszczania stosowanego przez producenta, ostateczne produkty różnią się od siebie składem, co może powodować zmienną tolerancję wśród pacjentów [6].

### Usuwanie czynników zakaźnych

Produkcja IVIG z dużych pul osocza zwiększa prawdopodobieństwo kontaminacji donacją zawierającą czynnik zakaźny. Frakcjonowanie z użyciem etanolu było długo uważane za aspekt definiujący bezpieczeństwo produktu pod względem transmisji

wirusów. Niektóre etapy procesu oczyszczania osocza z zanieczyszczeń (np. inkubacja w niskim pH, precipitacja PEG) mają udział w eliminacji czynników zakaźnych z osocza [1,5]. Jednak w przeszłości opisano kilka przypadków zakażenia po podaniu IVIG, dlatego obecnie w procesie produkcji podejmowane są dodatkowe kroki mające na celu zmniejszenie ryzyka transmisji [1]. Nowe procedury wprowadzone w celu eliminacji wirusów to między innymi: pasteryzacja (przeciwko wirusom otoczkowym i bezotoczkowym), inkubacja z rozpuszczalnikiem i detergentem (przeciwko wirusom otoczkowym), traktowanie kwasem kaprylowym (przeciwko wirusom otoczkowym) oraz nanofiltracja (skuteczna przeciwko wirusom otoczkowym i bezotoczkowym) [1,5]. Frakcjonowanie etanolem, traktowanie kwasem kaprylowym, precipitacja PEG i nanofiltracja przyczyniają się również do usunięcia z osocza prionów [1].

Niektóre substancje stosowane w celu usunięcia wirusów mogą zmniejszać aktywność biologiczną preparatu [6].

### Formułowanie

Przez długi czas preparaty immunoglobulin formułowano przy neutralnym pH jako produkt liofilizowany. Zapewnia to trwałość od 2 do 3 lat w temperaturze 2–8°C. Jednak produkty po rekonstytucji często wykazują pewną opalescencję i mogą zawierać makroagregaty IgG, co może przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych [1]. Po odkryciu zwiększenia stabilności preparatów w stanie ciekłym przy pH = 4,25 i po udowodnieniu, że w tej formie są dobrze tolerowane przez pacjentów, większość nowszych preparatów immunoglobulin formuluje się właśnie w tej postaci [1,6].

### Kontrola jakości

Ostateczny produkt poddawany jest wielu testom w celu oceny jego jakości. Są to między innymi: badanie rozpuszczalności produktu liofilizowanego, badanie pH, osmolalności, ocena wyglądu, badanie składu białkowego, badanie zanieczyszczenia innymi białkami oraz innymi klasami immunoglobulin (IgA), a także aktywatorem prekalikreiny, badanie zmian w budowie białek oraz w ich funkcji i raz jeszcze badanie markerów wirusowych oraz innych możliwych czynników chorobotwórczych [1].

### Mechanizmy działania

Mechanizmy działania IVIG można podzielić na te opierające się o efekt działania samych przeciwciał obecnych w preparacie oraz na te, które nie są związane z obecnością IgG. Mechanizmy działania uwarunkowane obecnością IgG można podzielić w zależności od tego który fragment przeciwciała (Fab czy Fc) wykazuje działanie terapeutyczne [4].

Mechanizmy działania zależne od fragmentu Fab opierają się na bezpośredniej reakcji antygen - przeciwciało lub na działaniu pośrednim. W pierwszym przypadku IgG zawarte w preparacie wpływa na działanie autoprzeciwciał, cytokin, receptorów komórek aktywowanych, superantygenów bakteryjnych. W drugim przypadku działanie polega na tworzeniu kompleksów immunologicznych [3].

W mechanizmach zależnych od regionu Fc mogą brać udział zarówno agregaty IgG jak i monomery. Agregaty obecne w kompleksach immunologicznych mogą blokować receptory Fc, modulować działanie dopełniacza lub stymulować produkcję cytokin przeciwzapalnych. Wyższe stężenia monomerycznej IgG w osoczu mogą zwiększać katabolizm patologicznej auto-IgG [3].

Mechanizmy niezależne od IgG odnoszą się do cząsteczek którymi mogą być zanieczyszczone preparaty immunoglobulin. Są to między innymi HLA, CD4, CD8, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β) [3]. Uważa się że mogą one pełnić rolę w działaniu terapeutycznym na przykład wpływając na autoreaktywne limfocyty T [4].

### Działanie IVIG na poszczególne części układu immunologicznego

- Limfocyty T: Immunoglobuliny oraz inne cząsteczki zawarte w preparacie mogą inaktywować, wyciszać lub powodować zaprogramowaną śmierć limfocytów T [4].
- Limfocyty B: Działanie preparatów immunoglobulin na limfocyty B jest bardzo ważne ponieważ dużo chorób autoimmunizacyjnych jest spowodowane tworzeniem przez nie autoprzeciwciał. IVIG mogą zmniejszać wytwarzanie autoprzeciwciał przez limfocyty B [4]. Preparaty zawierają przeciwciała antyidiotypowe, czyli naturalnie występujące auto-przeciwciała służące do neutralizacji przeciwciał patologicznych. W składzie IVIG znajdują się przeciwciała anti-CD5 blokujące aktywność komórek B uwalniających autoprzeciwciała. IVIG mogą bloko-

- wać receptory na powierzchni komórek B odpowiedzialnych za stymulację ich proliferacji [4].
- Neutrofile: U pacjentów, u których zaobserwowano upośledzenie autofagii obserwuje się zwiększoną aktywację neutrofilii. IVIG może mieć przywracający wpływ na autofagię co może przyczynić się do regulacji aktywacji neutrofilii. IVIG promuje apoptozę aktywowanych neutrofilów i ma supresyjny wpływ na tworzenie zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (NET), które mogą być podłożem powstawania procesów chorobowych [7].
  - Cytokiny: W wielu chorobach autoimmunologicznych równowaga między prozapalnymi cytokinami Th1 i przeciwzapalnymi cytokinami Th2 jest zaburzona. Preparaty immunoglobulin przywracają tę równowagę neutralizując te cytokiny dzięki obecnym w składzie specyficznym przeciwciałom przeciwko cytokinom i ich receptorom [4,8].
  - Działanie na układ dopełniacza: Preparat przerywa etapy kaskady aktywacji dopełniacza i zapobiega tworzeniu końcowego kompleksu dopełniacza [9]. Składniki IVIG wiążą się między innymi z C1q, C4b, C3b, jednocześnie promując degradację C3b [4].
  - Receptory Fc gamma: IVIG blokuje receptory Fc gamma na makrofagach w śledzionie i w innych częściach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ten mechanizm jest uważany za podstawowe działania IVIG w idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ITP) i innych obwodowych cytopeniach autoimmunologicznych [9].
  - Noworodkowy receptor Fc (FcRn): IVIG może przyspieszyć katabolizm przeciwciał IgG poprzez wysycanie FcRn. Zwykle przeciwciała IgG wiążą się z FcRn, aby nienaruszone powrócić do krążenia chronione przed degradacją przez lizosomy. IgG pochodzące z preparatu wysycają FcRn, więc patogenne przeciwciała IgG nie są poddawane recyklingowi z powrotem do obiegu, ale zostają zdegradowane [8].
  - Transport komórek odpornościowych do obwodowego systemu nerwowego: Przechodzenie komórek autoreaktywnych przez barierę krew-mózg może prowadzić do zniszczenia mieliny w obwodowym układzie nerwowym. Składniki macierzy zewnątrzkomórkowej wokół śródbłonka są blokowane przez IVIG, przerywając migrację limfocytów T z krwi do nerwu obwodowego. W ten sposób zostaje zahamowane narastanie zmian zapalnych w narządach [4].

Wszystkie powyższe mechanizmy mogą w różnym stopniu przyczynić się do krótkoterminowego lub długoterminowego efektu terapeutycznego u pacjentów leczonych preparatami immunoglobulin. To, który mechanizm jest najważniejszy zależy od choroby i pacjenta [3].

## Wskazania do stosowania

Pierwotnie IVIG stosowano w związku z jego działaniem przeciwzapalnym. IVIG stanowiło terapię zastępczą u osób z niedoborami odporności umożliwiającą zwalczanie infekcji [10].

W latach osiemdziesiątych zaobserwowano pozytywne działanie immunomodulacyjne preparatów immunoglobulin u pacjentów z małopłytkowością autoimmunizacyjną (ITP) co umożliwiło rozszerzenie stosowania preparatów immunoglobulin [8]. Obecnie to właśnie to działanie immunomodulacyjne jest głównym wskazaniem do stosowania IVIG [8].

Ze względu na mnogość mechanizmów działania, różnorodność składników i potencjalne możliwości modyfikacji składu preparatu obiecująco wyglądają nowe możliwości terapii IVIG [11].

## Choroba Kawasaki

Jest to postać zapalenia naczyń występująca u dzieci i niemowląt. U jednej czwartej chorych dotyka naczyń wieńcowych co prowadzi do zawału, tętniaków i śmierci [12]. Jest to jedna z chorób w których podawanie preparatów immunoglobulin jest leczeniem preferowanym [13]. Zastosowanie jednorazowej wysokiej dawki IVIG w połączeniu z aspiryną znacząco obniża powstawanie nowych zmian w naczyniach wieńcowych i zapobiega powstawaniu tętniaków. Przy braku poprawy, która objawia się brakiem spadku liczby neutrofilii, białka C-reaktywnego (CRP) i N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), dawkę należy powtórzyć w ciągu 48-72 godzin [13].

Mechanizm działania IVIG w chorobie Kawasaki nie jest stuprocentowo jasny. Uważa się, że IVIG zmniejsza ogólnoustrojową reakcję zapalną i zapobiega nieprawidłowościom w naczyniach wieńcowych poprzez działanie na różne cele: receptory Fc na makrofagach, cząsteczki adhezyjne dla komórek zapalnych wiążące się ze śródbłonkiem naczyniowym, cytokiny, białka dopełniacza, limfocyty T regulatorowe, limfocyty B produkujące autoprzeciwciała, neutrofile. Nie jest jasne, który cel jest najważniejszy, ale prawdopodobnie są one

wyrażane w różnym stopniu u różnych pacjentów, co powoduje różną odpowiedź na leczenie [7].

### **Małopłytkowość immunologiczna (ITP)**

Małopłytkowość immunologiczna jest chorobą autoimmunologiczną powstającą w wyniku tworzenia autoprzeciwciał płytkowych. U dzieci w 80% procentach przypadków nie wymaga leczenia [12]. Jeśli leczenie jest wymagane, IVIG jest stosowany jako lek pierwszego rzutu. U dorosłych stosowanie IVIG jest zalecane jako pierwotne leczenie w przypadku krwawienia, wysokiego ryzyka krwawienia, planowanego zabiegu chirurgicznego, u pacjentów niereagujących na prednizon lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami. Preparat podaje się przez trzy kolejne dni w większej dawce lub przez 5 dni w mniejszej [14].

Skuteczność IVIG w leczeniu małopłytkowości immunologicznej wynika z konkurencyjnego hamowania receptorów Fc na komórkach fagocytarnych przez uczulone erytrocyty [15]. Inne możliwe mechanizmy działania to: niszczenie autoprzeciwciał płytkowych z udziałem przeciwciał antyidiotypowych obecnych w preparacie, zmniejszenie funkcjonowania limfocytów T supresorowych, a więc zmniejszenie niszczenia płytek, wywoływanie tolerancji immunologicznej w limfocytach T i B, hamowanie interleukiny 2, indukowanie apoptozy monocytów a więc zmniejszenie fagocytozy płytek [15].

### **Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (PTP)**

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa występuje głównie u kobiet w okresie ciąży po przetoczeniu krwinek czerwonych, lub ujawnia się po zabiegu operacyjnym [12]. Jej przyczyną są przeciwciała reagujące z antygenami płytek, szczególnie HPA-1 z możliwymi przeciwciałami anty-HLA klasy I. Mechanizmy działania IVIG w PTP nie zostały do końca zbadane lecz potwierdzono że podanie preparatu skutecznie zmniejsza ilość przeciwciał. Efektywność leczenia szacuje się na nawet 90% dlatego IVIG jest leczeniem zalecanym [16]. Pacjentom podaje się pojedyncze dawki immunoglobuliny przez 2 lub 5 kolejnych dni [12].

### **Sepsa**

Chociaż terapia immunoglobulinami nie znajduje się w rekomendacjach leczenia wstrząsu septycznego, w badaniach klinicznych wykazuje pewien potencjał i może w przyszłości zostać włączona do oficjalnych

wytycznych [12]. Ze względu na to jak wiele mechanizmów odpowiedzi immunologicznej jest aktywowanych u pacjentów z sepsą, terapia z użyciem preparatów immunoglobulin o równie dużej ilości terapeutycznych mechanizmów działania zdaje się mieć duże szanse na skuteczność. Obecnie stosowanie IVIG zalecane jest w ciężkiej posocznicy u dzieci oraz u pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*, u których konwencjonalna terapia nie przynosi efektów [12].

Mechanizmy działania IVIG w leczeniu sepsy opierają się o: rozpoznawanie patogenów i usuwanie toksyn, regulację apoptozy komórek odpornościowych, hamowanie interleukiny 1 (IL-1), hamowanie aktywacji neutrofilów i komórek śródbłonna, neutralizację cytokin i hamowanie ich produkcji, hamowanie aktywacji dopełniacza [17].

### **Wtórne niedobory odporności**

Istnieje kilka wtórnych niedoborów odporności w których wskazane jest zastosowanie IVIG. Są to między innymi: przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi, chłoniaki, hipogammaglobulinemia po przeszczepie szpiku kostnego oraz u pacjentów leczonych preparatami niszczącymi limfocyty B [5].

IVIG jest stosowany jako terapia zastępcza w celu zapobiegania infekcjom [5]. Obecnie nie zaleca się stosowania preparatów immunoglobulin w celu zapobiegania zakażeniom lub w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po allogenicznym przeszczepie szpiku. Niektórzy pacjenci z przewlekłą GVHD i nawracającymi poważnymi zakażeniami bakteryjnymi z defektem wytwarzania przeciwciał mogą być kandydatami do leczenia IVIG [5]. U pacjentów przed przeszczepieniem narządów, w szczególności nerek, stosuje się IVIG w celu usunięcia wcześniej wytworzonych przeciwciał anty-HLA [18].

### **Choroby neurologiczne**

IVIG wykazuje pewną skuteczność w wielu schorzeniach obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Choroby neurologiczne, w których potwierdzone jest działanie IVIG i są one częścią zalecanego leczenia to m.in.: zespół Guillaina-Barrego, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa. W wielu innych chorobach neurologicznych istnieje możliwość korzyści ze stosowania IVIG [18].

Trudno określić wspólny dla wszystkich zaburzeń neurologicznych mechanizm działania IVIG z powodu

różnorodności chorób neurologicznych, które reagują na leczenie. W autoimmunologicznych chorobach neurologicznych skutecznymi mechanizmami działania są między innymi: neutralizacja autoprzeciwciał przez przeciwciała antyidiotypowe, wysycanie FcRn, hamowanie układu dopełniacza, hamowanie cytokin i innych cząsteczek immunoregulacyjnych, modulowanie lub blokowanie receptorów Fc gamma na makrofagach, hamowanie dojrzewania komórek dendrytycznych, hamowanie limfocytów T [19].

Ze względu na to, że terapia immunoglobulinami w chorobach neurologicznych ma charakter przewlekły korzystne może być podawanie preparatów w postaci podskórnej [19].

### IVIG czy SCIG

Preparaty immunoglobulin dostępne są w dwóch postaciach - dożylny i podskórny. Wybór drogi podania powinien być dostosowany do każdego pacjenta. Czynniki które brane są pod uwagę przy wyborze drogi podania immunoglobuliny to:

- łatwość dostępu dożylnego,
- podawana dawka,
- tolerancja preparatu dożylnego czyli występowanie po podaniu reakcji niepożądanych związanych z szybkością infuzji,
- występowanie poważnych skutków ubocznych preparatu dożylnego w wywiadzie,
- przeciwwskazania do podawania preparatu podskórnego: choroby skóry, ograniczona ilość

tłuszczu podskórnego, zaburzenia krwawienia, małopłytkowość, leczenie przeciwzakrzepowe, – dostępność i koszt produktu [20].

Porównanie preparatów dożylnych i podskórnych znajduje się w Tabeli I [21].

### IVIG

Dużą zaletą preparatów dożylnych w porównaniu z podskórnymi jest to, że mogą być podawane w większej objętości, dzięki czemu poziom szczytowy jest osiągany szybko, a preparat można podawać rzadziej. Droga dożylna jest preferowana u pacjentów, którzy wymagają leczenia dużymi dawkami podczas ostrej infekcji lub w celu uzyskania efektów immunomodulujących. Preparaty dożylne wiążą się z częstszymi ogólnoustrojowymi reakcjami niepożądanymi niż podskórne. Ponieważ poziomy IgG mogą ulegać znacznym wahaniom podczas terapii dożylnymi preparatami immunoglobulin, niektórzy pacjenci mogą doświadczać efektów zużycia pod koniec cyklu dawkowania z powodu spadku poziomu IgG w surowicy poniżej poziomu ochronnego. Infuzja trwa od 2 do 6 godzin na dawkę. Nasilenie reakcji związanych z infuzją jest zwykle mniejsze, gdy preparat podawany jest wolniej. Preparaty można podawać do żył obwodowych lub przez wkłucie centralne, jednak nie zaleca się zakładania wkłucia centralnego wyłącznie w celu podawania immunoglobuliny ze względu na ryzyko zakażeń i zakrzepicy. [21]

Tabela I. Porównanie dożylnych i podskórnych preparatów immunoglobulin [21]

Table I. Comparison of intravenous and subcutaneous immunoglobulin preparations [21]

	IVIG	SCIG
Częstość podania	co 3-4 tygodnie	codziennie do co 2 tygodnie
Objętość	większa	mniejsza
Czas podania	2-6 godzin	30-90 minut (infuzja) / 5-20 minut (wtłoczenie)
Terapia dużymi dawkami	możliwa	ograniczona możliwość
Poziom Ig	zmienny podczas terapii - na początku poziom wysoki, na koniec występuje efekt zużycia	stały podczas terapii
Infuzja/ miejsce podania	wymaga dostępu dożylnego wymaga personelu medycznego w szpitalu/przychodni	może być podawana w domu przez pacjenta/przeszkolone osoby
Koszt	wyższy	niższy
Pacjenci	niesamodzielni	godni zaufania, u pacjentów z niewydolnością nerek lub serca
Reakcje niepożądane	częstsze układowe, rzadko miejscowe	częstsze miejscowe, rzadko układowe

## SCIG

Leczenie podskórnymi preparatami immunoglobulin zyskało na popularności z kilku powodów: ich skuteczność jest podobna do skuteczności preparatów dożylnych, mają mniej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, krótszy czas infuzji i prawie nie wykazują efektów zużycia. Podawanie podskórne daje pacjentom większą elastyczność, poczucie niezależności i lepszą jakość życia. Po odpowiednim przeszkoleniu immunoglobulina może być podawana przez pacjenta lub członków rodziny w domu i poza nim.

Pierwsze podanie immunoglobuliny podskórnie następuje zazwyczaj od 1 do 2 tygodni po ostatniej infuzji dożylniej, chociaż niektórzy pacjenci mogą rozpocząć leczenie preparatami podskórnymi bez przechodzenia z dożylnych. Osiągnięcie nowego stanu stacjonarnego po przejściu na preparat podskórny zajmuje od 5 do 12 tygodni. Poziom IgG w surowicy w stanie stacjonarnym jest na ogół wyższy niż poziom minimalny IgG w surowicy obserwowany pod koniec cyklu infuzji dożylnych. Preparat jest zazwyczaj podawany podskórnie raz na tydzień. Może być podawany przez stopniową infuzję lub szybkie wtłoczenie w miejsca z wystarczającą ilością tkanki podskórnej. Podawanie może trwać od 30 do 90 minut za pomocą pompy infuzyjnej lub od 5 do 20 minut za pomocą szybkiego wlewu [21].

## Działania niepożądane

Tak jak podanie każdego leku, podanie preparatu immunoglobulin wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych. Około jedna trzecia pacjentów otrzymujących IVIG doświadcza ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych w trakcie lub w ciągu 72 godzin po infuzji [21].

Większość reakcji jest łagodna i większości można zapobiec np. spowalniając tempo infuzji preparatu lub dzieląc rozkładając dawkę immunoglobuliny na kilka infuzji w ciągu kilku dni [21].

Przykładowe reakcje niepożądane przedstawione są w Tabeli II [21].

## Reakcje związane z infuzją

Są to najczęściej objawy grypopodobne [10]. Zazwyczaj towarzyszą lub występują bezpośrednio po infuzji IgG ale niektóre reakcje mogą być opóźnione. Są one zazwyczaj spowodowane agregatami IgG, które tworzą się podczas infuzji. IgG mogą tworzyć kompleksy, które oddziałują z receptorami Fc na fagocytach i monocytach oraz inicjują uwalnianie mediatorów stanu zapalnego poprzez aktywację dopełniacza [21]. Nowsze preparaty są lepiej tolerowane co wynika z rozwoju technologii produkcji, zwłaszcza procesu formulacji i dodawania stabilizatorów zapobiegających tworzeniu się kompleksów IgG [21]. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występują najczęściej podczas kilku pierwszych infuzji

Tabela II. Możliwe reakcje niepożądane po podaniu preparatów immunoglobulin [21]

Table II. Possible adverse reactions after administration of immunoglobulin preparations [21]

Układ	Częste	Rzadkie
Ogólne	objawy grypopodobne, reakcje anafilaktoidalne	reakcje anafilaktyczne
Neurologiczny	ból głowy, migrena, niepokój, zawroty głowy	aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neurodegeneracja, dyzesteza
Oddechowy	duszności, kaszel, skurcz oskrzeli	wysięk opłucnowy, TRALI
Sercowo-naczyniowy	nadciśnienie, niedociśnienie, tachykardia, kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej	arytmia, zawał serca, wstrząs
Pokarmowy	nudności, wymioty, biegunka, skurcze	–
Moczowy	–	hiponatremia, uszkodzenie kanalików, ostra niewydolność nerek
Skórne	pokrzywka, wysypka, świąd,	zapalenie naczyń, rumień
Hematologiczne	lekka hemoliza, dodatni wynik BTA	neutropenia, koagulopatia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
Inne	–	alopecja, infekcje, zapalenie błony naczyniowej oka

oraz u pacjentów z głębszą hipogammaglobulinemią lub u osób w których wystąpiły przerwy w leczeniu IgG. Ponadto u pacjentów z aktywnymi infekcjami występuje więcej ciężkich reakcji. Ryzyko wystąpienia reakcji wzrasta również, gdy pacjenci już leczenia IgG otrzymują inny preparat niż dotychczas [10]. Zazwyczaj skuteczne w zapobieganiu reakcjom związanym z infuzją jest spowolnienie szybkości wlewu. Stosowane są również leki takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy czy leki antyhistaminowe. Możliwe że w zapobieganiu reakcjom związanym z infuzją pomocne może być wcześniejsze nawodnienie pacjenta roztworem soli fizjologicznej [10]. Jeśli działania niepożądane utrzymują się pomimo zastosowania środków profilaktycznych, należy rozważyć zmianę produktu lub przejście na preparat podskórny. U pacjentów wymagających dużych dawek IgG pomocne w zapobieganiu reakcjom niepożądanym jest dawkowanie preparatu przez kilka dni [21].

### **Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne**

Anafilaksja może wystąpić u pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała IgE lub IgG przeciwko IgA. Dzieje się tak, ponieważ większość preparatów IgG zawiera co najmniej śladowe ilości IgA. Są to jednak reakcje niezwykle rzadkie [22]. Reakcje anafilaktoidalne, czyli klinicznie wyglądające jak anafilaktyczne, jednak niezależne od IgE, występują częściej. Reakcje te często zmniejszają swoje nasilenie wraz z powtarzającym się stosowaniem tego samego preparatu i są zwykle związane z nadciśnieniem, w przeciwieństwie do anafilaksji IgE-zależnej, która jest często związana z niedociśnieniem [22]. Reakcje te są zwykle obserwowane u pacjentów otrzymujących dożylnie preparaty immunoglobulin, którzy mają również aktywne infekcje. Z tego powodu pacjenci z aktywnymi infekcjami nie powinni mieć gorączki i być aktywnie leczeni antybiotykami przed otrzymaniem preparatu IgG [10].

### **Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych**

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po podaniu IVIG zwykle rozpoznawane jest w związku z przedłużającym się bólem głowy rozpoczynającym się w ciągu 24 godzin po wlewie i trwającym nawet kilka dni. Czas trwania bólów głowy i opóźnienie w ich wystąpieniu mogą wynikać z czasu potrzebnego na przekroczenie bariery krew-mózg przez IgG [22]. Migrena i inne objawy tj. światłowstręt i sztywność karku są zazwyczaj spowodowane podraż-

nieniem opon mózgowych przez IgG i/lub kompleksy immunologiczne terapeutycznych IgG i endogennych IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nakłucie lędźwiowe zwykle ukazuje klarowny płyn mózgowo-rdzeniowy z podwyższonym poziomem komórek jądrazstych, wysoką zawartością białka i ujemnymi wynikami hodowli [10].

### **Powikłania nerkowe**

Ostra niewydolność nerek jest rzadkim, ale poważnym działaniem niepożądanym terapii zastępczej IgG. Jest zazwyczaj związana z obecnością w preparacie sacharozy jako stabilizatora chociaż może być również związana z obecnością innych stabilizatorów [22]. Obraz kliniczny waha się od bezobjawowego wzrostu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy do pełnej niewydolności nerek [22]. Ponad połowa przypadków uszkodzenia nerek dotyczy pacjentów leczonych z powodu małopłytkowości immunologicznej, co może być związane z wyższą dawką IgG w preparacie. W celu zapobiegania powikłaniom nerkowym zaleca się wstępne nawodnienie płynem dożylnym i dzielenie dawek na mniejsze podawane w różnych dniach [10].

### **Reakcje hemolityczne**

Reakcje hemolityczne są rzadkim powikłaniem terapii IgG. Prawdopodobnie występują w wyniku biernego transferu izoaglutynin anty-A lub anty-B. Główne czynniki ryzyka reakcji hemolitycznych to: terapia dużymi dawkami, aktywny ogólnoustrojowy stan zapalny i grupa krwi inna niż O [10, 22]. Objawy mogą wahać się od tylko dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) do ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej wymagającej transfuzji, przy czym ciężkie reakcje zdarzają się prawie wyłącznie u pacjentów otrzymujących wysokie dawki IgG w celach immunomodulacyjnych [21]. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka leczenie IgG powinno być podzielone na kilka mniejszych dawek podawanych w różnych dniach [22]. Reakcje mogą również występować po podaniu preparatu podskórnego, chociaż rzadziej [21].

### **Neutropenia**

Terapia preparatami immunoglobulin może powodować przejściową neutropenię. Jest ona prawdopodobnie spowodowana aktywacją neutrofilii za pośrednictwem kompleksu immunologicznego lub



dopełniacza co skutkuje wewnątrznaczyniową agregacją neutrofilów i ich zwiększoną marginalnością. Możliwe, że neutropenia jest spowodowana obecnością przeciwciał przeciwko neutrofilom w preparacie [22]. Aktywacja i agregacja neutrofilów może wywoływać przejściową duszność oraz odpowiadać za część doniesień o ostrym poprzetoczeniowym uszkodzeniu płuc (TRALI) u pacjentów leczonych IVIG [22]. Ponieważ neutropenia po podaniu IVIG jest przejściowa i nie powoduje upośledzenia produkcji neutrofilów, nie jest prawdopodobne żeby powodowała zwiększenie ryzyka zakażeń. Z tego powodu nie wymaga zazwyczaj leczenia [22].

### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Możliwe powikłania zakrzepowo-zatorowe to między innymi: miejscowe zakrzepice w miejscach infuzji, zakrzepica żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, zator tętnicy płucnej, przemijające ataki niedokrwienne, udar mózgu i TRALI [21]. Czynniki ryzyka obejmują pierwszą infuzję dużej dawki IVIG, zaawansowany wiek, wcześniej występującą zakrzepicę lub chorobę miażdżycową, zwiększoną lepkość surowicy, dziedziczny stan nadkrzepliwości, ITP [10]. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są prawdopodobnie spowodowane zwiększeniem lepkości surowicy przez samą IgG lub przez stan hipertoniczny, który może indukować aktywację płytek krwi. Jako jeden z czynników powodujących zdarzenia zakrzepowo-zatorowe po podaniu preparatów immunoglobulin zostało zidentyfikowane zanieczyszczenie aktywowanym czynnikiem XI. Odkrycie to doprowadziło do zmian w procesach produkcyjnych w szczególności na etapie oczyszczania [21]. Powikłaniom zakrzepowym można zapobiec poprzez ewaluację ryzyka zakrzepowego u pacjentów. U pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi konieczne jest leczenie przeciwzakrzepowe [10].

### Infekcje

IVIG jest produktem krwiopochodnym i dlatego teoretycznie istnieje ryzyko transmisji patogenów przenoszonych przez krew. Cząsteczki bakterii są znacznie większe niż innych patogenów zakaźnych i dlatego mogą być skutecznie usuwane za pomocą prostych technik filtracji podczas procesu produkcji. Cząsteczki wirusów i prionów są trudniejsze do usunięcia. W przeszłości zdarzały się przypadki zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C [21]. Obecnie produkcja preparatów immunoglobulin uwzględnia na tyle dużo etapów mających na celu zapobiegnięcie

transmisji patogenów że preparaty immunoglobulin są uważane za wolne od czynników zakaźnych [21].




### Reakcje na preparaty podskórne

Często w celu zapobiegania działaniom niepożądanym zalecana jest zmiana preparatu dożylnego na podskórny [10]. Systemowe reakcje niepożądane po podaniu preparatu podskórnego występują rzadziej niż u 1% pacjentów [22]. Reakcje niepożądane w miejscu podania są powszechne i występują nawet u 75% pacjentów [22]. Są to między innymi: obrzęk, zaczerwienienie, ciepło i swędzenie. Obrzęk jest wynikiem podania produktu do tkanki podskórnej w krótkim okresie czasu i dodatkowego płynu wciągniętego do miejsca z powodu różnicy osmotycznej. Zaczerwienienie, ciepło i swędzenie są prawdopodobnie spowodowane miejscowo wytwarzanymi mediatorami stanu zapalnego zwiększającymi przepuszczalność naczyń krwionośnych [21]. Objawy zwykle trwają krócej niż 48 godzin i nie wymagają leczenia. W większości przypadków nasilenie i częstotliwość reakcji miejscowych zmniejsza się wraz z kontynuacją terapii i nie prowadzi do przerwania leczenia [21].

### Podsumowanie

Preparaty immunoglobulin zostały wprowadzone na rynek ponad 50 lat temu, jednak w dalszym ciągu ich działanie oraz użyteczność nie zostały całkowicie zbadane. Pomimo tego, już teraz istnieją choroby, w których IVIG jest pierwszą linią leczenia, a dzięki liczności mechanizmów działania immunoglobulin istnieje duża szansa, że preparaty immunoglobulin zostaną włączone do wytycznych leczenia jeszcze większej ilości chorób. Cały czas prowadzone są badania, w których autorzy starają się ustalić mechanizmy działania IVIG i ocenić ich użyteczność w szeregu schorzeń. Na rynku dostępnych jest kilka różnych preparatów różniących się między sobą procesami produkcji a więc również składem ostatecznym. Chociaż teoretycznie nie powinny występować różnice w skuteczności między różnymi produktami, to u pacjentów występują różnice w tolerancji poszczególnych preparatów [6]. Aby osiągnąć najlepsze wyniki u pacjentów wymagających leczenia IVIG, przed rozpoczęciem leczenia należy zidentyfikować czynniki ryzyka, a preparat dobrać tak, aby zoptymalizować skuteczność i wygodę pacjenta, jednocześnie minimalizując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
 Judyta Lachowicz  
 Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa  
 im. Prof. dr. hab. Tadeusza Dorobisza we Wrocławiu  
 ul. Czerwonego Krzyża 5/9, 50-345 Wrocław  
 (+48 71) 371 58 00  
 judyta.lachowicz@rckik.wroclaw.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98(1):12-28.
2. von Gunten S, Schneider C, Imamovic L, Gorochoy G. Antibody diversity in IVIG: Therapeutic opportunities for novel immunotherapeutic drugs. *Front Immunol.* 2023;14:1166821.
3. Lemieux R, Bazin R, Néron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol.* 2005;42(7):839-48.
4. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol.* 2008;255Suppl3:3-6.
5. Ueda M, Berger M, Gale RP, et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev.* 2018;32(2):106-15.
6. Chérin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs.* 2010;24(4):211-23.
7. Nadig PL, Joshi V, Pilania RK, et al. Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease-Evolution and Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2338.
8. Ballou M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(6):509-15.
9. Bayry J, Misra N, Latry V, et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol.* 2003;10(3):165-9.
10. Guo Y, Tian X, Wang X, et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
11. von Gunten S, Schneider C, Imamovic L, et al. Antibody diversity in IVIG: Therapeutic opportunities for novel immunotherapeutic drugs. *Front Immunol.* 2023;14:1166821.
12. Korsak J, Fabijańska-Mitek J, Jędrzejczak W, et al. Preparaty immunoglobulin. W: Bednarczuk B, Tomasiuk M (red.). Wytczne w zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2020. ss. 287-305.
13. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD014884.
14. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817.
15. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci.* 2003;28(3):249-55.
16. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives. *J Blood Med.* 2019;10:405-15.
17. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, et al. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care.* 2012;16(2):206.
18. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-S46.
19. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2397-418.
20. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1153-64.
21. Sriaroon P, Ballou M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):713-30.
22. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):558-66.