

Klinické zkušenosti s facilitovaným podáváním imunoglobulinové substituční léčby

Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Preparáty pro imunoglobulinovou substituční léčbu slouží k náhradě nedostatečné tvorby opsonizačních a neutralizačních protilátek proti široké škále patogenů u pacientů s vrozenými nebo získanými poruchami tvorby protilátek. Mezi základní způsoby aplikace patří intravenózní, konvenční subkutánní a nejnověji také subkutánní podání facilitované hyaluronidázou (fSCIG). Podkožní aplikace tohoto enzymu v úvodu léčby umožní dočasně rozmělnit extracelulární matrix, a tím pádem aplikovat objem normálního lidského imunoglobulinu v dávce a intervalu podání jako při intravenózní aplikaci (0,4–0,8 g/kg/měsíc jednou za 2–4 týdny). Biologická dostupnost fSCIG léčby se pohybuje kolem 93 % a je vyšší než při konvenčním subkutánním podávání. Většinou dochází k aplikaci do 1–2 míst. Maximální doporučená rychlost podávání je 300 ml/h. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří lokální reakce charakteru bolesti či dyskomfortu v místě vpichu, svědění, zarudnutí nebo otok. Specifickým problémem fSCIG léčby je možná tvorba protilátek proti hyaluronidáze, které však nejsou neutralizační a jejich přítomnost nekoreluje s výskytem nežádoucích reakcí. Základní výhodou fSCIG léčby je subkutánní podávání v delším časovém intervalu v domácím prostředí.

Klíčová slova: imunoglobulinová substituční léčba, rekombinantní lidská hyaluronidáza, facilitované subkutánní podávání, poruchy tvorby protilátek.

Clinical experience with facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment

The immunoglobulin replacement therapy serves to compensate for the insufficient production of opsonizing and neutralizing antibodies against a wide range of pathogens in patients with congenital or acquired antibody production disorders. The basic routes of administration include intravenous, conventional subcutaneous and subcutaneous administration facilitated by hyaluronidase (fSCIG). Subcutaneous administration of this enzyme at the beginning of the treatment allows to temporarily grind the extracellular matrix and thus use the volume of normal human immunoglobulin in the dose and interval of administration as in intravenous route of administration (0.4–0.8 g/kg/month once every 2–4 weeks). The bioavailability of fSCIG treatment is around 93 % and is higher than with conventional subcutaneous administration. It is usually applied to 1–2 sites. The maximum recommended infusion rate is 300 ml/h. The most common side effects of treatment include local reactions of pain or discomfort at the injection site, itchy, redness or swelling. The formation of antibodies against hyaluronidase is possible, however they are not neutralizing and their presence does not correlate with the occurrence of adverse reactions. The main advantage of fSCIG treatment is subcutaneous administration over a longer period of time in the home environment.

Key words: immunoglobulin replacement therapy, recombinant human hyaluronidase, facilitated subcutaneous administration, antibody production disorders.

Imunoglobulinová léčba

Preparáty pro imunoglobulinovou léčbu jsou finančně nákladným krevním produktem, který obsahuje směs polyklonálních protilátek získaných z krve nejméně tisíce zdravých

dárců. Tyto preparáty dodávají organismu potřebné spektrum opsonizačních a neutralizačních protilátek proti široké škále bakteriálních i virových patogenů. Jsou tvořeny převážně protilátkami ve třídě IgG s co nejmenšími

stopami ostatních imunoglobulinových tříd (*immunoglobulinum humanum normale* o čistotě alespoň 98 % IgG). Letos je to přesně 70 let, kdy byla tato léčba poprvé použita v léčbě osmiletého chlapce s X-vázanou agamaglobu-

linemií (1). Imunoglobulinová léčba se využívá ve dvou základních indikacích. Nižší dávky imunoglobulinové léčby podávané v delších časových intervalech (obvykle 0,4–0,8 g/kg za měsíc) se používají k substituci nedostatečné tvorby vlastních protilátek u pacientů s vrozenými nebo získanými poruchami tvorby protilátek. Cílem léčby je snížení frekvence infekcí, což umožňuje předcházet vzniku následného poškození orgánů infekčními komplikacemi. Imunoglobulinová substituční léčba však nedokáže významně pozitivně ovlivnit další komplikace způsobené dysregulací funkce imunitního systému. Vyšší dávky imunoglobulinové léčby podávané v kratších časových intervalech (obvykle 1,0–2,0 g/kg za 2–5 dní) se pro jejich imunomodulační účinek aplikují u různých autoimunitních nebo zánětlivých onemocnění (2). Imunomodulační účinek těchto preparátů není v současné době přesně objasněn. Byla popsána celá řada účinků na celou škálu molekul a buněk imunitního systému, které mohou být mediovány přes Fab nebo Fc doménu IgG imunoglobulinu. Předpokládá se, že dochází k ovlivnění aktivity cytokinů, blokádě receptorů retikuloendotelového systému nebo interakce s aktivitami komplementu (3).

Přehled základních způsobů podávání imunoglobulinové léčby

Původně se imunoglobulinové preparáty začaly podávat v padesátých letech minulého století intramuskulárně (IMIG). Tento postup byl však opuštěn pro bolestivost v místě vpichu a možnost aplikace jen velmi malé koncentrace imunoglobulinů. Dnes se s tímto způsobem podávání můžeme sice stále setkat, ale využívá se omezeně prakticky jen na území České a Slovenské republiky, a to u pacientů s laboratorně lehkou a klinicky nezávažnou hypogamaglobulinemií. Mezi nejdůležitější cesty aplikace imunoglobulinové léčby dnes patří intravenózní (IVIG), konvenční subkutánní (SCIG) a facilitované subkutánní (fSCIG) podávání.

V sedmdesátých letech minulého století se rozšířilo substituční podávání intravenózní cestou (IVIG). V České republice je zvykem tyto preparáty podávat ambulantně ve zdravotnickém zařízení. Tímto způsobem aplikace

je možné pacientovi podat najednou větší objem tekutiny s vyšším množstvím specifických IgG protilátek. Průměrný objem dodané tekutiny do krevního oběhu činí 200–350 ml měsíčně, což odpovídá dávce 20–35 g specifických IgG protilátek. Nicméně vzhledem k biologickému poločasů molekuly IgG je nutné tuto aplikaci opakovat v pravidelných intervalech 3–4 týdnů. To způsobuje významnější kolísání sérových hladin IgG, které jsou nejvyšší krátce po aplikaci a postupně klesají až na nejnižší sérovou koncentraci před podáním další dávky, která by měla být vyšší než 6 g/l (fyziologické referenční rozmezí sérové koncentrace IgG je přibližně 7–15 g/l) (3).

Na počátku tohoto století byly poprvé připraveny také preparáty pro konvenční subkutánní podávání (SCIG). Po zaučení pacienta ve zdravotnickém zařízení probíhá pravidelná léčba již v domácím prostředí. Tímto způsobem aplikace je možné podat v jednu chvíli do podkoží menší objem tekutiny ve srovnání s intravenózním podáním, a tím pádem i menší množství specifických IgG protilátek. Proto je nutné aplikaci provádět častěji (obvykle jednou týdně). Kolísání sérových hladin IgG není při kratších intervalech podávání tak výrazné. Většinou se do jednoho místa aplikuje obvykle 5–20 ml tekutiny, přičemž při nutnosti podání větších objemů je možné použít více aplikačních míst najednou. Samotná aplikace probíhá buď přímo z ruky (tzv. rapid-push), nebo prostřednictvím programovatelné injekční pumpy. Doporučená počáteční rychlost je 10–15 ml/hod u pacientů do 40 kg a 20 ml/hod u pacientů nad 40 kg. Rychlost lze postupně zvyšovat až na 30 ml/hod v závislosti na jednotlivých přípravcích. Mezi nejvíce využívané místo pro aplikaci patří břišní podkoží, ale je možné využít také podkoží stehen, horních částí paží, bederní oblasti nebo dolní části zad (4).

Mezi nejnovější způsoby aplikace patří facilitované subkutánní podávání (fSCIG), kterým se budeme nyní podrobněji zabývat.

Subkutánní aplikace facilitovaná hyaluronidázou (fSCIG)

Podkožní aplikace je jednou z běžných forem užívání vybraných léčiv. Pokud je léčivý přípravek aplikován do podkožního prostoru, musí projít přes extracelulární matrix (ECM),

aby se dostal až do krevního oběhu. Malé molekuly prochází do krevního oběhu skrz krevní kapiláry. Velké molekuly, mezi které patří také molekuly imunoglobulinů, se do krevního oběhu dostávají přes lymfatické kapiláry, jejichž endotel je výrazně propustnější díky absenci nebo nedokonalosti *lamina basalis* (5). Součástí ECM je přirozeně se vyskytující glykosaminoglykan hyaluronan, který tvoří základní složku mezibuněčné hmoty pojivové tkáně a dalších tkání. Vytváří vysoce hydratovaný viskózní gel, který působí jako lubrikant, ale hraje také důležitou roli v udržování buněčné architektury, homeostázy vody, makromolekulární filtraci a viskoelasticty (6). Svým působením také omezuje absorpci velkého množství léčiva podávaného subkutánně. Enzym hyaluronidáza hyaluronan depolymerizuje, čímž dochází k usnadnění subkutánního objemového toku tekutin a zvýšení disperze a absorpce bezprostředně poté podávaných terapeutik (7). Preklinické studie ukázaly, že rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20) je krátkodobě působící s poločasem rozpadu kratším než 30 minut. Při množství, které se používá před subkutánní aplikací imunoglobulinových preparátů, se tento enzym nedostává do plazmy v detekovatelných množstvích (8). Navíc ve studii na zdravých dobrovolnících bylo prokázáno, že intravenózně podaná molekula rHuPH20 v dávce až do 30 000 U byla dobře tolerována, z plazmy rychle odstraňována (biologický poločas eliminace $t_{1/2}$ ~10 minut od počátku intravenózního podávání) a její aplikace nebyla asociována s žádnými závažnými nežádoucími příhodami v dávkách, které jsou používány k usnadnění subkutánního podávání léčiv (9). V podkožním prostoru je hyaluronan následně rychle resyntetizován, což vede k obnově intersticiální viskozity přibližně za 24–48 hodin (8). Molekula rHuPH20 byla zkoušena u různých skupin pacientů (dětí, dospělých, seniorů i těhotných žen) pro aplikaci s celou řadou léčivých látek, jako je inzulin a jeho analoga, malé molekuly (včetně morfinu, ondasetronu, ceftriaxonu), lidského plazmaderivovaného C1 inhibitoru, monoklonálních protilátek (rituximabu, trastuzumabu, daratumumabu, pertuzumabu), ale také právě normálního lidského imunoglobulinu (10).

Facilitované subkutánní podávání imunoglobulinové substituční léčby (fSCIG) je tedy

umožněno prostřednictvím úvodní podkožní aplikace rHuPH20 (7). Jedná se o purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkováný buňkami vaječníku čínské křečičky technologií rekombinantní DNA. Prvním využitím rHuPH20 v klinické praxi bylo právě fSCIG. V květnu 2013 vydala Evropská léková agentura (EMA) rozhodnutí o registraci zatím jediného léčivého přípravku pro fSCIG podávání v Evropské unii. Tento přípravek je jednotkou o dvou injekčních lahvičkách, z nichž jedna obsahuje 10% *immunoglobulinum humanum normale* a druhá *hyaluronidatum humanum biosyntheticum (rHuPH20)*. Mezi základní schválené terapeutické indikace patří substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících trpících vrozenými poruchami imunitního systému s porušenou tvorbou protilátek nebo získanými poruchami imunitního systému v případě přítomnosti závažných nebo opakovaných infekcí, neúčinnou antimikrobiální léčbou a současně buď s prokázaným selháním tvorby specifických protilátek (neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek ve třídě IgG proti proteinovému a polysacharidovému antigenu), nebo s hladinou IgG v séru < 4,0 g/l.

Facilitované SCIG podání je možné použít u dětské, dospělé i seniorní populace (11, 12). Je možné ho využít u pacientů, kterým nevhovuje nebo u nich není z jakéhokoli důvodu optimální aplikace IVIG nebo konvenční SCIG léčby. Mezi hlavní důvody patří přítomnost systémových nežádoucích reakcí při IVIG léčbě, potíže s žilním přístupem na straně fyzických nebo psychických dispozic pacienta, možnost prodloužení intervalu podávání SCIG léčby u pacientů v domácím nebo ambulantním prostředí, snížení počtu vpichů při subkutánní léčbě a šetrnější léčba u pacientů s přidruženými chronickými chorobami (např. pacienti s onemocněním kardiovaskulárního nebo renálního traktu či rizikem rozvoje trombózy) (13). Dle klinických dat retrospektivní studie užívání facilitované SCIG léčby se v klinické praxi provádí aplikace tohoto preparátu většinou do 1–2 míst. Při aplikaci do jednoho místa byla dle retrospektivní studie průměrná dávka $13,8 \pm 8,8$ g (138 ± 88 ml) a pohybovala se v rozmezí od 7,5–20,0 g (75–200 ml). Při aplikaci do dvou různých míst pak byla průměrná dávka $42,2 \pm 12,9$ g (422 ± 129 ml) a pohybo-

vala se v rozmezí od 10,0–75,0 g (100–750 ml). Maximální doporučená rychlost podávání se udává do 300 ml/h (13).

Měsíční intravenózní a konvenční týdenní subkutánní podávání normálního lidského imunoglobulinu je považováno za terapeuticky ekvivalentní léčbu nedostatečné tvorby protilátek, přičemž se ukázalo, že subkutánní podávání umožňuje oproti intravenózní aplikaci udržovat stabilnější sérové koncentrace IgG (14) a že týdenní subkutánní podávání udržuje vyšší koncentrace IgG v séru oproti měsíčnímu intravenóznímu podávání při aplikaci stejné měsíční dávky (15). V případě SCIG i fSCIG léčby totiž dochází v porovnání s intravenózním způsobem aplikace k pozvolnějšímu vstřebávání IgG protilátek do systémové cirkulace (16).

Při konvenčním subkutánním podávání se aplikuje menší objemové množství přípravku s nižším absolutním množstvím IgG protilátek v kratších intervalech a při facilitovaném subkutánním podávání pak větší objemové množství v delších časových intervalech. Nicméně souhrnná měsíční dávka IgG protilátek je v Evropě při všech typech podávání (IVIG, SCIG, fSCIG) stejná a je odvozena od váhy pacienta (0,4–0,8 g/kg/měsíc).

Ve farmakokinetických vlastnostech facilitovaného podávání SCIG léčby se snoubí vlastnosti IVIG a konvenčního SCIG podávání. Konvenční SCIG léčba vyžaduje častější aplikaci (obvykle jednou za 1–2 týdny) více než jedním aplikačním místem. Do jednoho místa je při tomto způsobu aplikace možné podat asi 20–60 ml dle jednotlivých preparátů. Vyšší objemy aplikované do jednoho místa totiž způsobí signifikantní zarudnutí, snižují možnost vstřebávání protilátek a způsobují bolest v místě aplikace (4). Facilitovaná SCIG léčba se oproti tomu frekvencí aplikace více blíží IVIG podávání (obvykle jednou za 2–4 týdny). Tento způsob léčby díky úvodní aplikaci rHuPH20 umožňuje podat subkutánně objemy tekutiny podobné jako u IVIG podávání (17), přičemž nedochází k rozvoji výrazného zvýšení sérové koncentrace IgG krátce po aplikaci, jako je tomu po IVIG podání. Po 6 dnech od aplikace facilitované SCIG léčby se křivka sérové koncentrace IgG blíží křivce po IVIG podání a následně se obě tyto křivky postupně snižují až do další aplikace.

Biologická dostupnost normálního lidského imunoglobulinu podaná pomocí facilitovaného SCIG (93 %) je vyšší než při konvenčním SCIG podávání (65–69 % dle druhu preparátu) a blíží se IVIG aplikaci (17, 18). Bylo také prokázáno, že přechod z IVIG na SCIG aplikaci při zachování aplikované dávky imunoglobulinu vede k 17% nárůstu sérové koncentrace IgG (19).

Spektrum nežádoucích účinků facilitovaného SCIG podávání se blíží spíše konvenčnímu SCIG podávání. Celkové nežádoucí reakce jsou oproti IVIG léčbě méně časté, převažují především lokální nežádoucí reakce. Jedná se zejména o bolest či dyskomfort v místě vpichu, svědění, zarudnutí nebo otok. Frekvence výskytu těchto obtíží odpovídá konvenčnímu SCIG podávání navzdory vyšším aplikovaným objemům při facilitovaném SCIG podávání (17). Závažnost těchto reakcí je vesměs mírná a většinou dojde k odeznění potíží za 24–48 hodin po aplikaci. Při srovnání ultrazvukového nálezu oblasti s aplikovaným léčivem konvenčním nebo facilitovaným způsobem bylo popsáno, že změny v podkoží byly při fSCIG podání prostorově rozsáhlejší (28 cm versus 18 cm), ale také hlubší (175 % versus 114 % od základní linie) (20).

Specifickým problémem podávání facilitované SCIG léčby může být tvorba protilátek namířených proti samotné rHuPH20. Přítomnost těchto protilátek byla ve studii detekována u 18% léčených pacientů, ale v žádném sledovaném případě se nejednalo o protilátky neutralizační a jejich přítomnost nekorelovala s výskytem nežádoucích reakcí (17).

Výhody a nevýhody jednotlivých způsobů podávání imunoglobulinové léčby

Obecným trendem léčby je v současné době přednostní používání subkutánního způsobu léčby. Nicméně do rozhodovacího procesu o způsobu aplikace těchto preparátů zasahuje z pohledu lékaře mentální a fyzický stav pacienta a z pohledu pacienta jeho osobní přání a preference. Výhody a nevýhody jednotlivých způsobů podávání můžeme rozdělit na subjektivní a objektivní, protože ne každý pacient vnímá obecně chápáné výhody určitého způsobu aplikace jako výhody jeho osobní. Obecnou objektivní výhodou

INZERCE

subkutánního způsobu podávání je bezesporu absence potřeby žilního vstupu, snížení četnosti návštěv zdravotnického zařízení a příznivější spektrum nežádoucích reakcí, které se omezuje většinou jen na lokální nežádoucí účinky. Nevýhodou nutnosti častější aplikace při klasickém subkutánním podávání jednou týdně řeší možnost facilitovaného subkutánního podávání obvykle jednou měsíčně. Někteří pacienti však preferují návštěvu zdravotnického zařízení, při které se během asi dvouhodinové aplikace jednou měsíčně nemusí o nic starat. Jiní pacienti si zase nedokáží představit, že by si sami měli aplikovat subkutánní injekci. Možnost domácí subkutánní terapie je také na straně pacienta

limitována mírou schopnosti dodržení určitého hygienického standardu domácí léčby. Další výhodou facilitované SCIG aplikace je možnost podávání jednou měsíčně u pacientů, kteří nejsou mentálně schopni si podávat preparáty sami doma a zároveň mají potíže s žilním přístupem. Tito pacienti pak díky fSCIG podávání nemusí jezdit ambulantně k aplikaci každý týden.

Závěr

Imunoglobulinová substituční léčba představuje jeden ze základních pilířů léčby pacientů s porušenou tvorbou protilátek. Kromě intravenózního a konvenčního subkutánního podání je k dispozici i facilitova-

né subkutánní podávání, které stojí svými vlastnostmi někde uprostřed a představuje další alternativu podávání imunoglobulinové substituční léčby. V optimálním případě totiž umožňuje aplikaci celé měsíční dávky jednou jehlou na jedno infuzní místo jedenkrát měsíčně, a to v domácím prostředí. U pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek je rozhodnutí o nasazení imunoglobulinové substituční léčby celoživotní, proto musí být léčba zvolena optimálně tak, aby byla zaručena co největší compliance pacienta. Je tedy výhodné, že dnes máme k dispozici kvalitní preparáty umožňující různý způsob aplikace, který si mohou pacienti do jisté míry zvolit dle svých preferencí.

LITERATURA

1. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am J Dis Child.* 1952;84(5):632-636.
2. Perez EE. Immunoglobulin use in immune deficiency and autoimmune disease states. *Am J Manag Care.* 2019;25(6 Suppl):S92-S97.
3. Johnston SL, Hollingsworth R. Immunoglobulin therapy. *Clin Med (Lond).* 2016;16(6):576-579.
4. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Group SIS. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26(3):265-273.
5. Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res.* 1990;7(2):167-169.
6. Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules.* 2020;10(11).
7. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE. *Drug Deliv.* 2019;26(1):98-106.
8. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(4):427-440.
9. Printz MA, Dychter SS, DeNoia EP, Harrigan R, Sugarman BJ, Zepeda M, Souratha J, Kang DW, Maneval DC. A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Recombinant Human Hyaluronidase

- PH20 Administered Intravenously in Healthy Volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020;93:100604.
10. Knowles SP, Printz MA, Kang DW, LaBarre MJ, Tannenbaum RP. Safety of recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(11):1673-1685.
11. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Puck J, Gupta S, Doralt J, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Gelmont D et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy.* 2016;8(10):1175-1186.
12. Paassen PV, Pittrow D, Scheidegger C, Klotsche J, Ellerbroek PM. Use of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin in elderly patients. *Immunotherapy.* 2020;12(2):131-139.
13. Wasserman RL, Group HES. Clinical Practice Experience with HyQvia in Adults Using Alternative Dosing Regimens and Pediatric Patients: A Retrospective Study. *Adv Ther.* 2020;37(4):1536-1549.
14. Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, Mazzarella O, Rocchi V, Migliorini P. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia). *Clin Exp Med.* 2020;20(3):387-392.
15. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY.

- Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100068.
16. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2011;139(2):133-141.
17. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, Leibl H, McCoy B, Empson VG, Gelmont D et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):951-957.e911.
18. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):984-990.
19. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, Belohradsky BH, Wahn V, Neufang-Hüber J, Zenker O et al. Efficacy and safety of Hizentra(®) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011;141(1):90-102.
20. Ponsford M, Carne E, Kingdon C, Joyce C, Price C, Williams C, El-Shanawany T, Williams P, Jolles S. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(3):302-313.