

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 poločasu 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