

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