

Substituční imunoglobulinová léčba v České republice: data z Národního registru primárních imunodeficiencí ke konci roku 2020

Immunoglobulin replacement therapy in the Czech Republic: end-of-year 2020 data from the National registry of primary immunodeficiencies

ZITA CHOVANCOVÁ¹, EVA HLAVÁČKOVÁ¹, TOMÁŠ MILOTA², PAVLÍNA KRÁLÍČKOVÁ³, IVANA MALKUSOVÁ⁴,
BEÁTA HUTYROVÁ⁵, MICHAELA ŠAFÁŘOVÁ⁶, JANA VYDLÁKOVÁ⁷, DALIBOR JÍLEK⁸, JIŘÍ NOVÁK⁹,
HELENA SCHNEIDEROVÁ¹⁰, PETRA KRÁLOVÁ¹¹, ALENA ZIMULOVÁ¹², VÍTĚZSLAV NOVÁK¹³, JAROMÍR BYSTROŇ¹⁴,
DITA ZÁVESKÁ¹⁵, MILAN KASL¹⁶, VLADIMÍR KRACÍK¹⁷, MARTINA NOVÁČKOVÁ¹⁸, MICHAL SVOBODA¹⁸, JIŘÍ LITZMAN¹

¹ Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně a LF MU

² Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Ústav imunologie a alergologie LF UK a FN Plzeň

⁵ Oddělení alergologie a klinické imunologie LF UP a FN Olomouc

⁶ Ústav imunologie a mikrobiologie VFN Praha

⁷ Ambulance klinické imunologie a alergologie, PLM IKEM, Praha

⁸ Oddělení klinické imunologie a alergologie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

⁹ Centrum klinické imunologie Nemocnice České Budějovice

¹⁰ Pediatriká klinika LF MU a FN Brno

¹¹ Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV Praha

¹² Plicní oddělení Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

¹³ Oddělení imunologie a alergologie Zdravotního ústavu Ostrava

¹⁴ Oddělení alergologie a klinické imunologie LF OU a FN Ostrava

¹⁵ Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

¹⁶ KASMED, s.r.o., Tábor

¹⁷ Ambulance alergologie a klinické imunologie Krajské nemocnice Liberec, a.s.

¹⁸ Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.

SOUHRN

Substituční imunoglobulinová léčba představuje nejúčinnější léčebný přístup u pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek. Ty představují nejpočetnější skupinu pacientů z vrozených poruch imunitního systému. Národní registr primárních imunodeficiencí České republiky slouží, mimo jiné, jako užitečný nástroj k celonárodnímu monitorování spotřeby imunoglobulinových preparátů u pacientů s tímto onemocněním. Z celkového počtu 1 029 pacientů vedených v registru bylo celkem 501 (48,7 %) léčeno imunoglobulinovou substituční léčbou. Většina z nich patřila do skupiny pacientů s poruchou tvorby protilátek (479; 95,6 %), ostatní byli s diagnózami ze skupiny dalších dobře definovaných imunodeficiencí (16; 3,2 %), kombinovaných imunodeficiencí (5; 1,0 %) a poruch komplementového systému (1; 0,2 %). Většina pacientů na této substituci byla léčena klasickými imunoglobuliny subkutánními (212 pacientů; 42,3 %), dále intravenózními (179 pacientů; 35,7 %) a hyaluronidázou facilitovaným subkutánním podáním imunoglobulinů (98 pacientů; 19,6 %). U 12 pacientů (2,4 %) bylo prováděno intramuskulární podávání. Průměrná dávka se pohybovala pod doporučenou hodnotou 0,40 g/kg/měsíc (u intravenózních 0,32 g/kg/měsíc, u subkutánních 0,27 g/kg/měsíc, u facilitovaných subkutánních 0,37 g/kg/měsíc). Nejnižší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky imunoglobulinové substituční léčby se u všech způsobů podávání průměrně pohybovaly nad 6 g/l. Substituční imunoglobulinová léčba pacientů v České republice zatím po stránce kvalitativní nedosahuje úrovně vyspělých států. Pro zlepšení kvality péče o imunodeficitní pacienty je i nadále důležité získávání validních dat o spotřebě těchto preparátů, a tak díky Národnímu registru umožňovat nutnou argumentaci v jednání se zdravotními pojišťovnami.

Klíčová slova: imunoglobulinová substituční léčba, Český národní registr primárních imunodeficiencí, vrozené poruchy tvorby protilátek, primární imunodefice, vrozené poruchy funkce imunitního systému

SUMMARY

Immunoglobulin replacement therapy is the most frequently used therapeutic approach in patients with congenital defects of antibody production, which represent the largest group of patients among primary immunodeficiency disorders. The National registry of primary immunodeficiency disorders serves as a useful tool for nationwide monitoring of immunoglobulin replacement therapy consumption in this patient. Out of the total number of 1029 patients with referred in registry, a total of 501 (48.7%) of them were treated with immunoglobulin replacement therapy. The majority of patients belonged to the group of patients with antibody deficiency disorders (479; 95.6%), other patients suffered from diagnoses of other well-defined immunodeficiencies (16; 3.2%), combined immunodeficiencies (5; 1.0%) and defects of the complement system (1; 0.2%). Most patients were treated with conventional subcutaneous (212 patients; 42.3%), intravenous (179 patients; 35.7%), and finally hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin administration (98 patients; 19.6%). In 12 patients (2.4%), intramuscular administration

was reported. The average dose of was below the recommended 0.40 g/kg/month (intravenous: 0.32 g/kg/month, conventional subcutaneous 0.27 g/kg/month, facilitated subcutaneous: 0.37 g/kg/month). The averaged trough IgG levels were 6 g/l for all routes of administration. The immunoglobulin replacement therapy of patients with primary immunodeficiency in the Czech Republic did not reach the level of developed countries. To maintain the quality of care for immunological patients, despite the worldwide increasing consumption of these drugs due to the expansion of treatment indications and limited human resources for their production, it is important to obtain valid data on usage of these drugs in our country.

Key words: immunoglobulin replacement therapy, Czech National registry of primary immunodeficiencies, predominantly antibody deficiencies, primary immunodeficiencies, inborn errors of immunity

Úvod

Imunoglobulinové preparáty jsou tvořeny směsí polyklonálních, polyspecifických IgG protilátek a jsou získávány extrakcí z plazmy nejméně tisíce zdravých dárců (1, 2). V dnešní době existuje celosvětově přes 20 takto komerčně vyráběných preparátů, které se dnes používají k řešení dvou základních patologických stavů. Nižší dávky (0,4–0,6 g/kg/měsíc) se využívají pro substituci nedostatečné tvorby vlastních protilátek. Vyšší dávky (1–2 g/kg/během 2–5 dní) se stále častěji aplikují u různých autoimunitních a imunokomplexových onemocnění (3).

Vrozené poruchy tvorby protilátek představují, co do zastoupení pacientů, nejpočetnější skupinu obecně vzácných vrozených poruch imunitního systému (z anglického *inborn errors of immunity*; IEI) (4). Nejvíce pacientů se symptomatickou vrozenou poruchou tvorby protilátek má diagnózu běžné variabilní imunodeficiency (CVID) a X-vázané agamaglobulinemie (XLA). Mezi méně časté vrozené příčiny poruchy tvorby protilátek patří Goodův syndrom, deficit podtřídy IgG, deficit CD40 ligandu (X-vázaný hyper IgM HIGM syndrom), syndrom aktivované delta-fosfatidylinositol-3-kinázy (APDS), deficit aktivací indukované cytidin deaminázy (AID) a další ještě vzácnější autozomálně, recesivně a případně i dominantně dědičné vrozené hypogamaglobulinemie a agamaglobulinemie (5). V posledních letech se v rámci diferenciální diagnostiky hypogamaglobulinemií dostává do popředí také problematika sekundárních imunodeficiencí (SID), které se mohou rozvíjet během života na podkladě jiného základního onemocnění nebo jeho léčby (6). Skupina získaných poruch tvorby protilátek, které se rozvíjejí nejčastěji následkem maligních onemocnění (zejména v rámci maligního postižení krvetvorby a lymfatického systému) nebo léčby (zejména způsobující depleci B lymfocytů), patří mezi klinicky nejvýznamnější SID (7).

Národní registr primárních imunodeficiencí v České republice (NR-PID) byl založen v roce 2012 za účelem sběru epidemiologických a klinických dat pacientů s vrozenými poruchami imunitního systému. Od roku 2018 je spravován Institutem biostatistiky a analýz, s.r.o. (spin-off společnosti Masarykovy univerzity). Na zadávání dat do registru se v České republice podílí celkem 17 center (tab. 1). NR-PID slouží, mimo jiné, jako užitečný nástroj k celonárodnímu monitorování nároků na imunoglobulinovou substituční léčbu (IgSL) zejména pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek, ale i dalších IEI vyžadujících substituci imunoglobulinů.

Metodika

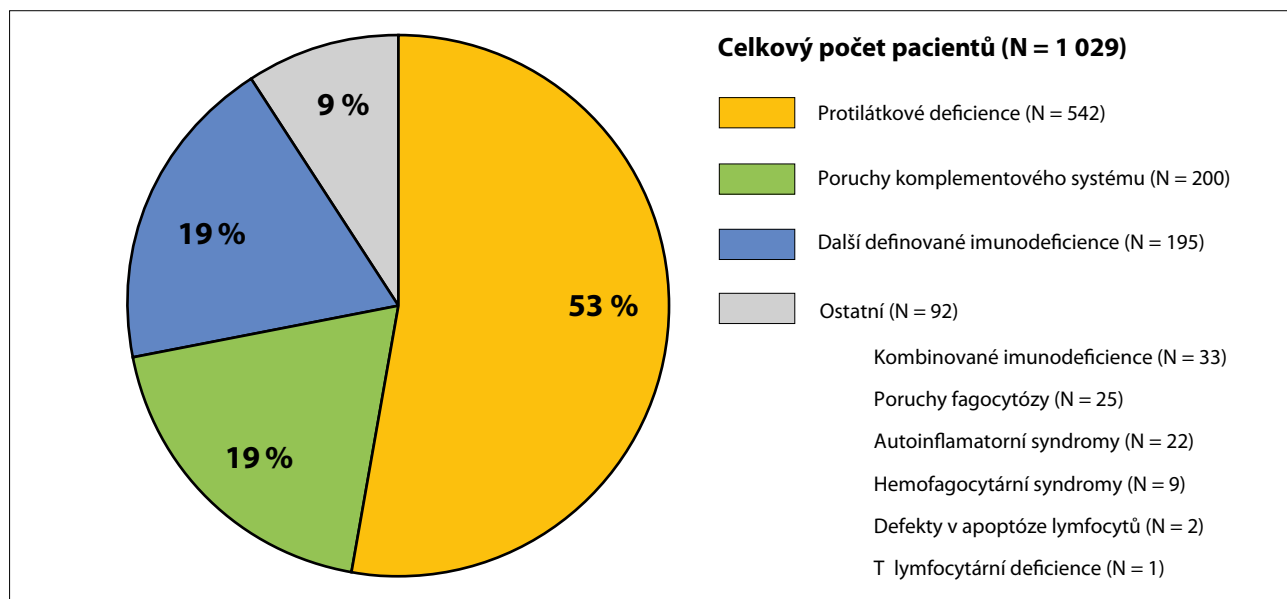
K podrobné analýze situace týkající se imunoglobulinové substituční léčby v rámci České republiky jsme využili data z NR-PID. Mezi základní sledované parametry

v NR-PID patří kromě sociodemografických dat typu diagnózy, klinických příznaků a výsledků laboratorních vyšetření také údaje o léčbě (včetně podávání IgSL). Předmětná data byla získána exportem z NR-PID ke konci roku 2020 a týkala se v té době aktivně sledovaných pacientů s vyloučením pacientů ztracených ze sledování v důsledku úmrtí nebo jiných příčin. Jedná se o údaje týkající se zejména dávky substituční imunoglobulinové léčby, formy jejího podávání, nejnižších sérových koncentrací IgG před podáním další dávky a také vztahu k jednotlivým centřům v rámci České republiky. Dávky imunoglobulinové substituční léčby (g/kg/měsíc) a nejnižší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky (g/l) jsou uváděny jako průměr

Tab. 1: Zastoupení jednotlivých pracovišť dle počtu pacientů zadaných do NR-PID ČR ke konci roku 2020

Číslo pracoviště	Název pracoviště	Počet pacientů
1	FN Motol – Ústav imunologie	334
2	FNUSA Brno – Ústav klinické imunologie a alergologie	214
3	FNHK – Ústav klinické imunologie a alergologie	102
4	FN Plzeň – Ústav imunologie a alergologie	64
5	FN Olomouc – Oddělení alergologie a klinické imunologie	60
6	VFN Praha – Ústav imunologie a mikrobiologie	51
7	IKEM Praha – Ambulance klinické imunologie a alergologie	40
8	Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem – Oddělení klinické imunologie a alergologie	39
9	Nemocnice České Budějovice – Centrum klinické imunologie	29
10	FN Brno – Pediatrická klinika	24
11	FNKV Praha – Oddělení alergologie a klinické imunologie	17
12	Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně – Plicní oddělení	15
13	Zdravotní ústav Ostrava – Oddělení imunologie a alergologie	14
14	FN Ostrava – Oddělení alergologie a klinické imunologie	7
15	FNHK – Dětská klinika	7
16	KASMED, s.r.o., Tábor	6
17	Krajská nemocnice Liberec, a.s. – Ambulance alergologie a klinické imunologie	6

Poznámka: Číslo pracoviště odpovídá danému pracovišti také v ostatních tabulkách a grafech.

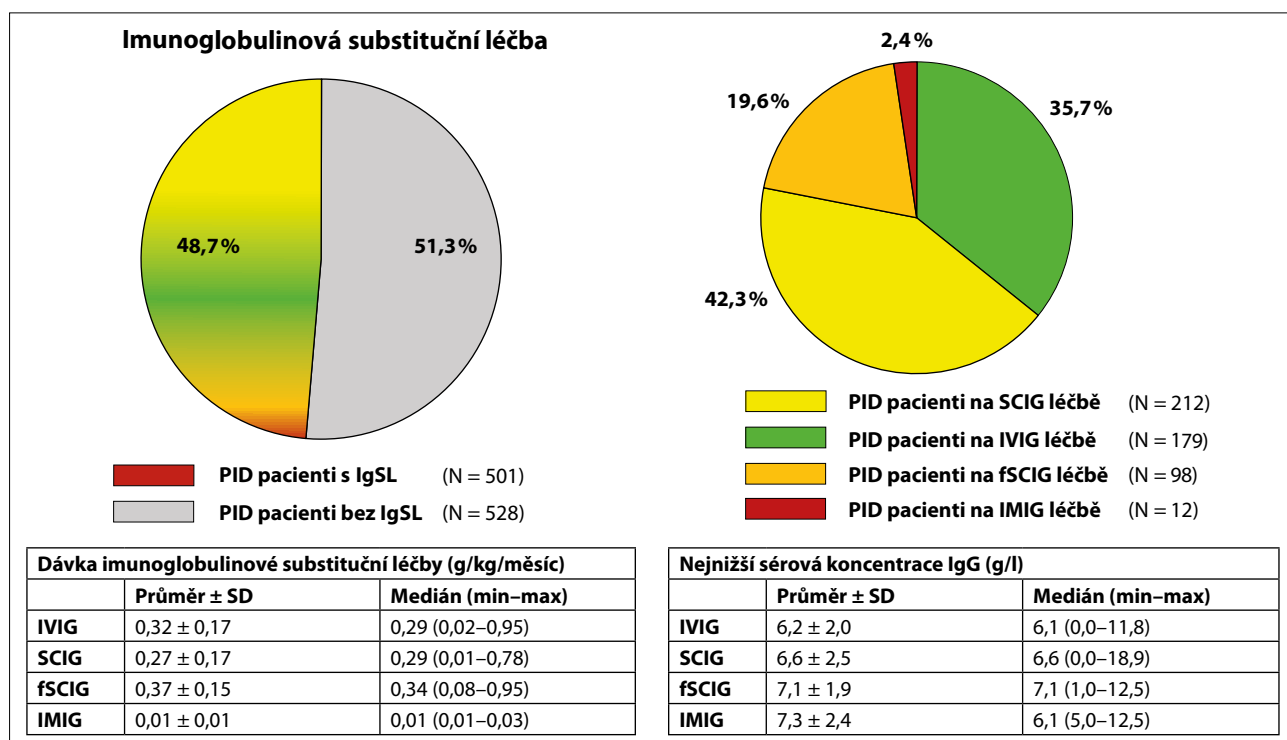


Obr. 1: Celkový přehled jednotlivých skupin pacientů s PID vedených v NR-PID ke konci roku 2020

± směrodatná odchylka (SD) a medián s nejnižší a nejvyšší zjištěnou hodnotou (min–max). Ke statistickému zhodnocení rozdílu v dávce imunoglobulinové substituční léčby a nejnižších sérových hladin IgG před podáním další dávky mezi jednotlivými centry byl využit *Kruskalův-Wallisův test*. Pro srovnání rozdílu mezi dávkami imunoglobulinové substituční léčby a nejnižších sérových hladin IgG před podáním další dávky během jednotlivých let byl použit *lineární model se smíšenými efekty*. Za statisticky významnou byla považována hodnota pravděpodobnosti pod 0,05 ($p < 0,05$). Všichni pacienti podepsali v daných centrech

před zařazením do NR-PID informovaný souhlas, který byl schválen multicentrickou etickou komisí FN Hradec Králové.

I když většina pacientů na imunoglobulinové substituční léčbě uvedených v NR-PID patřila do skupiny pacientů s vrozenými poruchami imunitního systému, byla zde zadána také data týkající se některých pacientů se sekundárními, zejména protilátkovými imunodeficiencemi. Tito pacienti jsou však většinou sledováni a léčeni na jiných než imunologických pracovištích, proto nejsou zaneseni do NR-PID v počtech, které by přinášely celkový přehled



Obr. 2: Imunoglobulinová substituční léčba u pacientů s vrozenými poruchami imunitního systému ke konci roku 2020

Tab. 2: Přehled jednotlivých diagnóz ve skupině pacientů s primárními převážně protilátkovými imunodeficiencemi

Diagnózy	Počet pacientů *	Aktuální věk	
		Průměr (SD)	Medián (min–max)
Běžná variabilní imunodeficeience (CVID)	331 (61,2 %)	48,9 (16,5)	49,6 (9,0–90,7)
Deficit podtříd IgG	59 (10,9 %)	51,9 (16,6)	51,6 (19,1–90,5)
X-vázaná agamaglobulinemie (XLA)	53 (9,8 %)	35,3 (18,5)	33,0 (2,8–80,0)
Selektivní deficit IgA (jen klinicky významný)	28 (5,2 %)	40,6 (17,8)	35,3 (15,1–87,0)
Ostatní	25 (4,6 %)	56,5 (20,1)	60,5 (0,4–85,4)
CD40L deficit	10 (1,8 %)	15,6 (12,7)	13,1 (3,4–47,1)
Selektivní deficit IgM	8 (1,5 %)	60,1 (21,2)	66,4 (29,4–84,1)
APDS (syndrom aktivované PI3K delta)	8 (1,5 %)	21,4 (11,4)	21,5 (7,0–37,3)
Goodův syndrom	7 (1,3 %)	71,5 (6,7)	73,2 (60,8–78,9)
Přechodná hypogamaglobulinemie kojenců	5 (0,9 %)	5,8 (1,9)	5,7 (3,4–8,7)
AID deficit	4 (0,7 %)	20,1 (9,6)	16,7 (13,3–33,7)
Poruchy tvorby specifických protilátek	1 (0,2 %)	46,8	46,8
Autozomálně recesivní a dominantní vrozené agamaglobulinemie	1 (0,2 %)	23,8	23,8

* informace o konkrétní diagnóze nejsou u 2 pacientů známy

o kohortě těchto pacientů v rámci celé České republiky. Jejich léčbou jsme se z těchto důvodů v našem sdělení nezabývali.

Výsledky

Imunoglobulinová substituční léčba u pacientů s PID zadaných v NR-PID

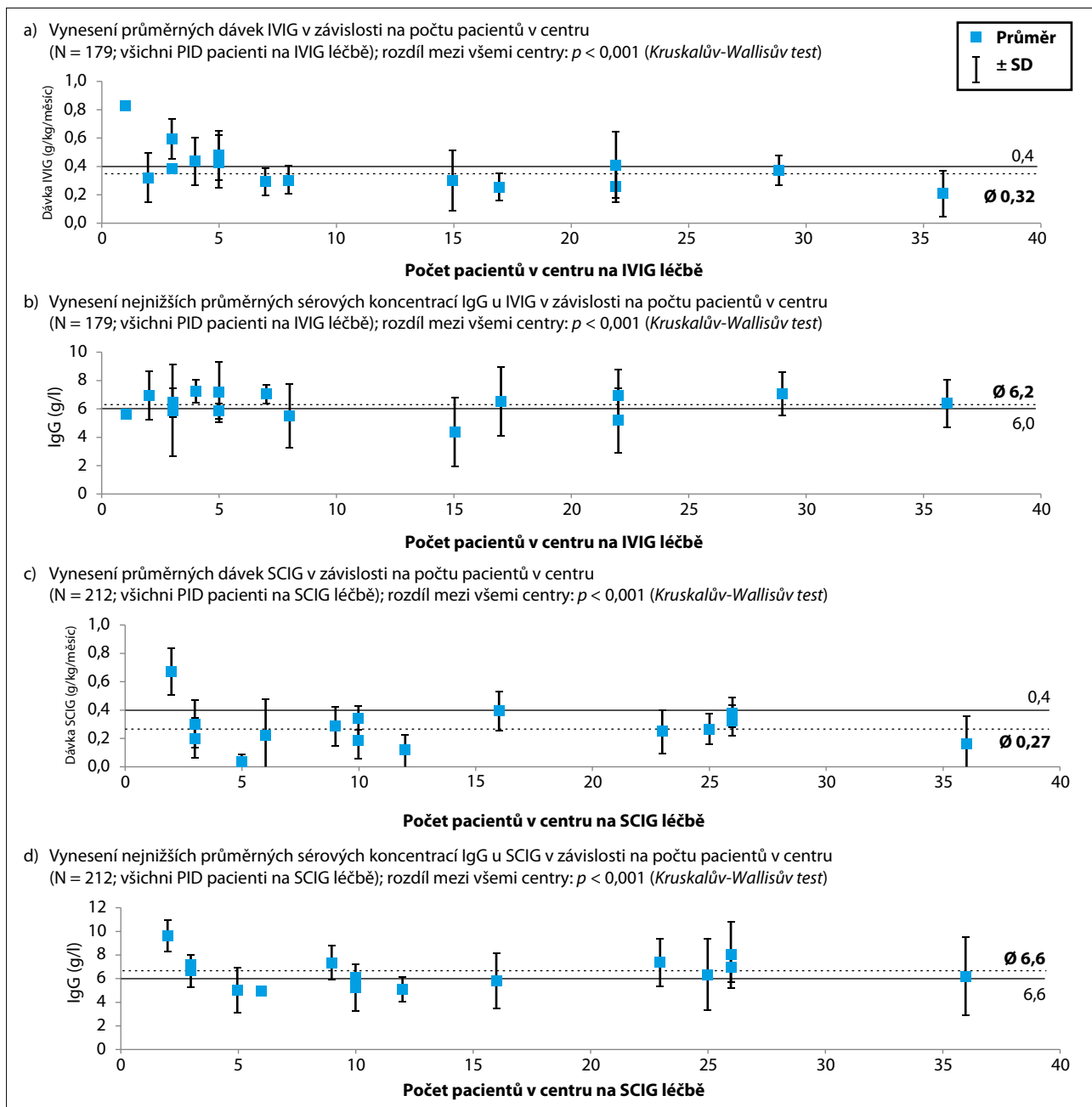
Vrozené poruchy imunitního systému patří obecně mezi vzácná onemocnění. Ke konci roku 2020 bylo v NR-PID aktivně sledováno 1 063 pacientů. Celkem 1 029 pacientů bylo zařazeno do skupiny primárních imunodeficiencí (PID) a 34 do skupiny sekundárních imunodeficiencí (SID). Z celkového počtu 1 029 pacientů s PID (obr. 1) vedených v NR-PID bylo celkem 501 (48,7 %) léčeno substituční imunoglobulinovou léčbou (obr. 2).

Téměř všichni takto léčeni pacienti patřili do skupiny pacientů s poruchou tvorby protilátek (479; 95,6 %). Pacienti s vrozenou poruchou tvorby protilátek (N = 542) byli obecně také nejpočetněji zastoupenou skupinou pacientů s PID (obr. 1). Do této skupiny byli v NR-PID zařazeni pacienti s diagnózou běžné variabilní imunodeficeience (CVID), deficitu podtříd IgG, X-vázané agamaglobulinemie (XLA), klinicky manifestního selektivního deficitu IgA (sIgAD), deficitu CD40 ligandu (X-vázaný HIGM), selektivního deficitu IgM (sIgMD), syndromu aktivované delta-fosfatidylinositol-3-kinázy (APDS), Goodova syndromu, přechodné hypogamaglobulinemie kojenců, deficitu aktivací indukované cytidin deaminázy (AID), poruch tvorby specifických protilátek a dalších autozomálně recesivně dědičných vrozených agamaglobulinemií (tab. 2). Zbývajících 22 pacientů na imunoglobulinové substituční léčbě bylo zařazeno do následujících skupin: další dobře definované imunodeficeience (16; 3,2 %: DiGeorgův syndrom, Nijmegen breakage syndrom, chronická mukokutánní kandidiáza, Wiskottův-Aldrichův syndrom a X-vázaná trombocytopenie, ataxia telangiectasia, hyper IgE syndrom, X-vázaný lymfoproliferativní syndrom, ale také Comelův-Nethertonův syndrom

a vrozená malformace lymfatických cest), kombinované imunodeficeience (5; 1,0 %: RAG1 deficeience, cartilage hair hypoplasia, CTLA-4 deficeience, pacientka s nejasnou kombinací hypogamaglobulinemie, leukopenie, cutis laxa a Dandyho-Walkerova syndromu a pacient s neznámou diagnózou) a poruchy komplementového systému (1; 0,2 %, pacient má současně nejasně definovanou poruchu tvorby protilátek).

Většina pacientů na imunoglobulinové substituční léčbě byla léčena subkutánním podáním imunoglobulinů (SCIG: 212 pacientů; 42,3 %), intravenózním podáním imunoglobulinů (IVIG: 179 pacientů; 35,7 %) a subkutánním podáním imunoglobulinové léčby facilitované hyaluronidázou (fSCIG: 98 pacientů; 19,6 %). U 12 pacientů (2,4 %) bylo uvedeno dnes již obsolentní intramuskulární podávání imunoglobulinů (IMIG), obr. 2.

Průměrné dávky imunoglobulinové substituční léčby v g/kg/měsíc se mezi jednotlivými způsoby podávání statisticky významně lišily ($p < 0,001$; *Kruskalův-Wallisův test*). Nejvyšší průměrná dávka byla zjištěna u fSCIG ($0,37 \pm 0,15$ g/kg/měsíc), dále IVIG ($0,32 \pm 0,17$ g/kg/měsíc) a SCIG ($0,27 \pm 0,17$ g/kg/měsíc), což však ani v jednom případě nedosahovalo doporučené měsíční dávky 0,4 g/kg/měsíc. Množství podaného imunoglobulinu při IMIG bylo z podstaty tohoto způsobu podávání velmi nízké ($0,01 \pm 0,01$ g/kg/měsíc). Také průměrné nejnížší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky se u jednotlivých způsobů podávání statisticky významně lišily ($p = 0,001$; *Kruskalův-Wallisův test*). Průměrné nejnížší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky byly nejvyšší u fSCIG ($7,1 \pm 1,9$ g/l), dále klasického SCIG ($6,6 \pm 2,5$ g/l) a nejnížší u IVIG způsobu podání ($6,2 \pm 2,0$ g/l), přičemž při všech způsobech podání byla průměrně docílená nejnížší sérová koncentrace IgG před podáním další dávky vyšší než 6 g/l (obr. 2). Zajímavé je také srovnání průměrných dávek imunoglobulinové substituční léčby pro intravenózní a subkutánní podání a nejnížších sérových koncentrací IgG před podáním další dávky v rámci jednotlivých center dle počtu sledovaných pacientů, které se podařilo získat u 15 center pro 179 pacientů v případě IVIG léčby a 212 pacientů



Obr. 3: Srovnání dávek imunoglobulinové substituční léčby mezi centry dle způsobu podání

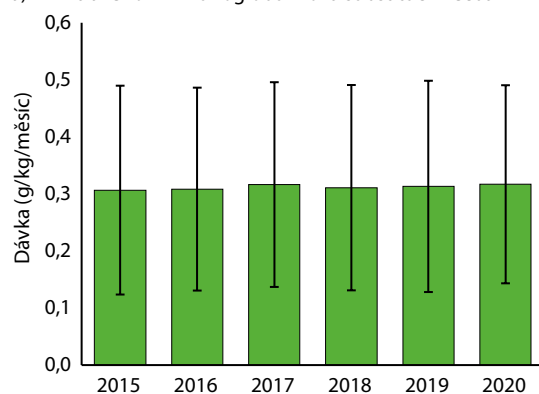
v případě SCIG léčby (obr. 3 a–d). Tento obrázek ukazuje poměrně výrazné rozdíly mezi jednotlivými centry, kde jsou imunoglobuliny podávány. Všechny tyto rozdíly jsou statisticky významné ($p < 0,001$; Kruskalův-Wallisův test).

Dávkování jednotlivých typů imunoglobulinových preparátů se zdá být víceméně stabilní v čase, protože u žádného z používaných typů podávání imunoglobulinové substituční léčby nebyla během pětiletého sledování prokázána statisticky významná změna dávky v g/kg/měsíc (IVIG: $p = 0,994$; SCIG: $p = 0,261$; fSCIG: $p = 0,123$; lineární model se smíšenými efekty). Nejnížší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky imunoglobulinové substituční léčby se nelišily v případě IVIG a konvenční SCIG léčby, ale statisticky významné kolísání nejnížších sérových koncentrací IgG před podáním další dávky během pětiletého sledování bylo patrné u fSCIG léčby ($p = 0,001$; lineární model se smíšenými efekty) s poklesem roce 2017,

obr. 4. Průměrná dávka intravenózních preparátů se v pětiletém sledovaném období pohybovala v jednotlivých letech v rozmezí 0,31–0,32 g/kg/měsíc, pro klasické subkutánní podání v rozmezí 0,27–0,29 g/kg/měsíc a pro facilitované subkutánní podání v rozmezí 0,37–0,40 g/kg/měsíc. Tomu odpovídaly také nejnížší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky, které se pohybovaly v rozmezí od 5,9–6,2 g/l pro intravenózní podání, 6,1–6,6 g/l pro klasické subkutánní podání a 6,3–7,2 g/l pro facilitované subkutánní podání (obr. 4).

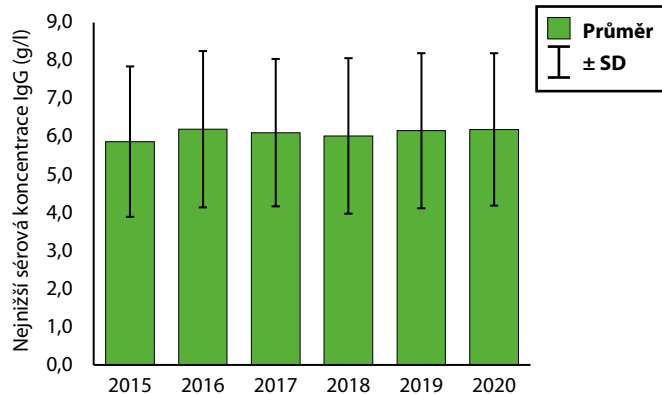
Co se týče zastoupení jednotlivých typů imunoglobulinové substituční léčby v čase, tak od roku 2015 postupně klesá počet pacientů léčených intravenózním substitučním podáním (z 49 % v roce 2015 na 35 % v roce 2020), a naopak vzrůstá počet pacientů na subkutánní imunoglobulinové léčbě (z 47 % v roce 2015 na 63 % v roce 2020). Postupně se také zvyšuje počet pacientů na facilitované

a) Intravenózní imunoglobulinová substituční léčba



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	168	165	160	159	161	176
Průměr	0,31	0,31	0,32	0,31	0,31	0,32
Medián	0,29	0,28	0,31	0,29	0,29	0,29

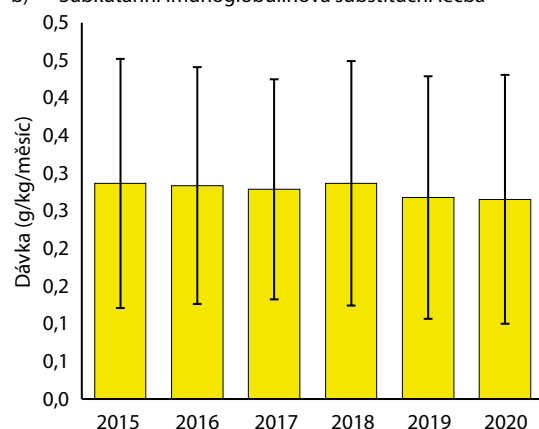
Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,994$)



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	165	164	160	158	164	177
Průměr	5,9	6,2	6,1	6,0	6,2	6,2
Medián	6,0	6,3	6,0	6,0	6,2	6,1

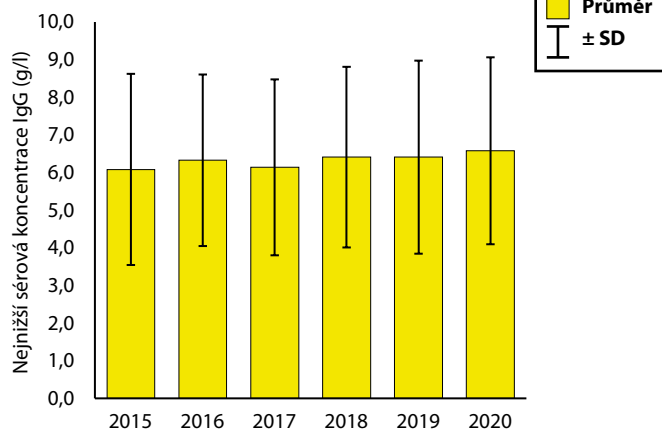
Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,078$)

b) Subkutánní imunoglobulinová substituční léčba



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	146	141	141	155	171	209
Průměr	0,29	0,28	0,28	0,29	0,27	0,27
Medián	0,28	0,28	0,28	0,30	0,28	0,29

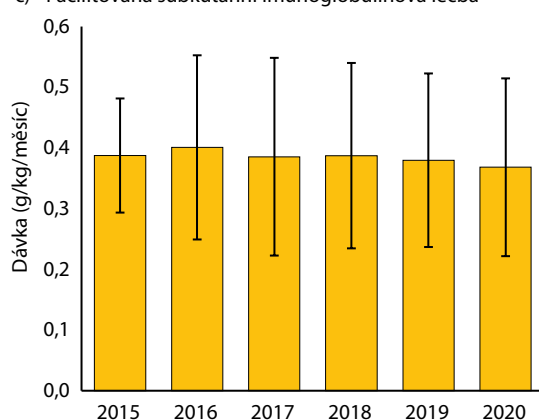
Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,261$)



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	140	135	135	150	169	200
Průměr	6,1	6,3	6,1	6,4	6,4	6,6
Medián	5,9	6,1	6,1	6,4	6,2	6,6

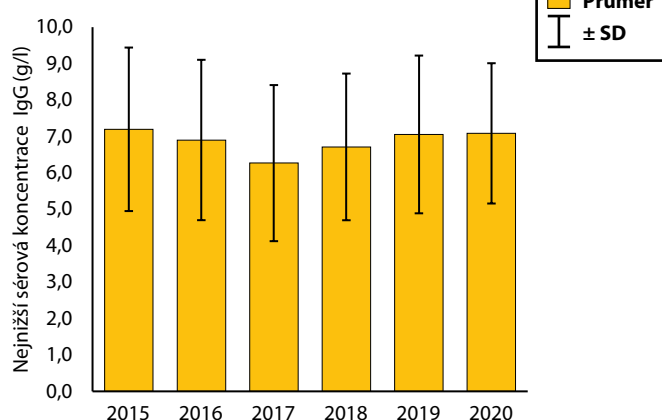
Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,130$)

c) Facilitovaná subkutánní imunoglobulinová léčba



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	12	33	54	70	82	98
Průměr	0,39	0,40	0,39	0,39	0,38	0,37
Medián	0,38	0,40	0,38	0,37	0,35	0,35

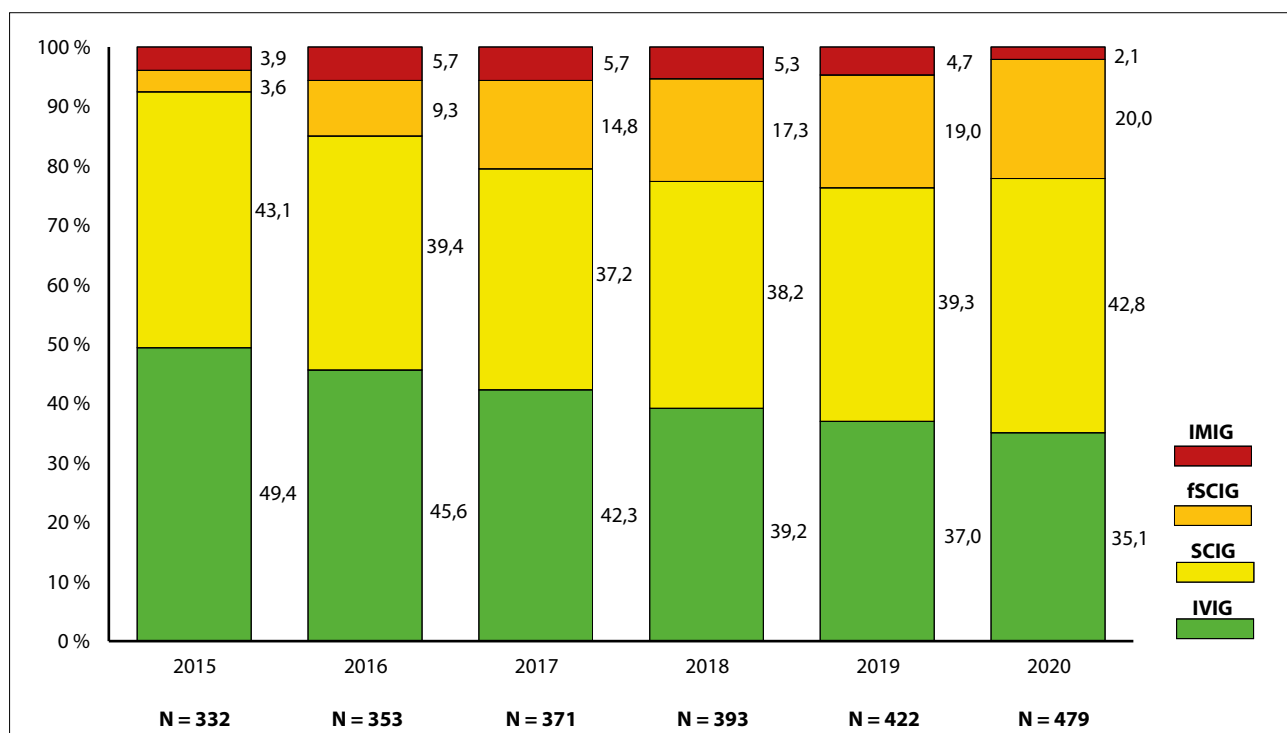
Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,123$)



	2015	2016	2017	2018	2019	2020
N	11	31	54	68	82	98
Průměr	7,2	6,9	6,3	6,7	7,1	7,1
Medián	6,7	6,5	6,2	6,5	6,9	7,1

Statisticky významné rozdíly neprokázány:
lineární model se smíšenými efekty ($p = 0,001$)

Obr. 4: Změna dávky imunoglobulinové substituční léčby a sérové koncentrace IgG v čase



Obr. 5: Zastoupení různého způsobu podávání imunoglobulinové substituční léčby v čase

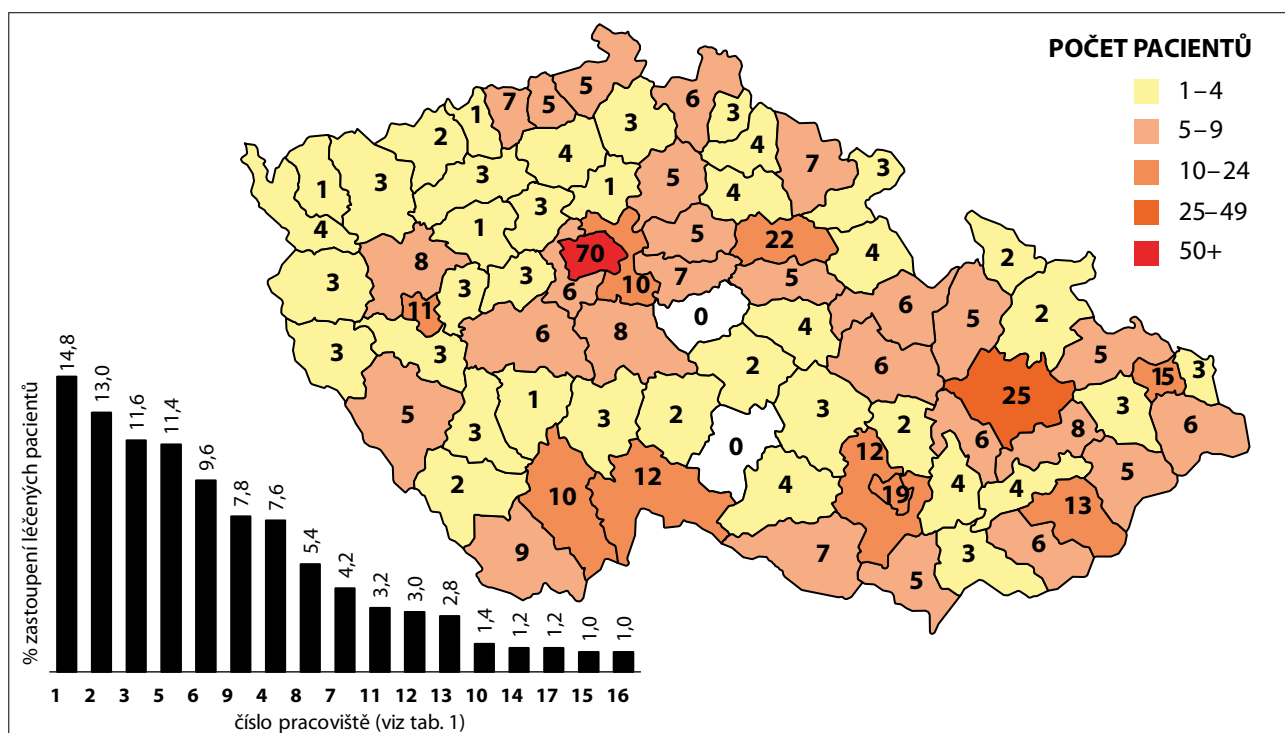
subkutánní léčbě v porovnání s konvenční subkutánní imunoglobulinovou léčbou (obr. 5).

Co se týče geografického rozložení pacientů na imunoglobulinové substituční léčbě dle okresů trvalého bydliště, tak nejvíce pacientů s PID na imunoglobulinové substituční léčbě bylo očekávaně soustředěno v hlavním městě Praha (N = 86), ve velkých krajských nebo okresních městech jako Brno (N = 31), dále Olomouc (N = 25), Hradec Králové a Plzeň (N = 22), Ostrava (N = 15), Zlín (N = 13), Jindřichův Hradec (N = 12) a České Budějovice (N = 10); (obr. 6).

Diskuse

Substituční imunoglobulinová léčba dnes představuje nejúčinnější známý léčebný přístup u pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek, kterým umožňuje aspoň částečně zmírnit dopady vlastní dysfunkční protilátkové tvorby. Česká republika patří naštěstí mezi vyspělé státy, kde je imunoglobulinová substituční léčba dostupná (8). Jednotlivé preparáty pro intravenózní a subkutánní použití se od sebe liší některými farmaceutickými vlastnostmi, jako je pH, osmolalita, obsah stopového množství IgA, obsah sodíku a druhy stabilizátorů (9), proto nejsou mezi sebou zcela volně zaměnitelné. Mezi základní indikace podávání imunoglobulinové léčby patří podle amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) primární imunodeficeience, idiopatická trombocytopenická purpura, Kawasakiho choroba, B-lymfocytární chronická lymfatická leukemie, transplantace hematopoetických kmenových buněk, infekce virem HIV u dětí, chronická inflamatorní demyelinizační polyradikuloneuropatie a multifokální motorická neuropatie (10). Kromě lymfatických malignit patří mezi důležité nově definované indikace také další klinicky významné sekundární protilátkové imunodeficeience (11).

Preparáty pro substituci nedostatečné tvorby protilátek je léčena téměř polovina pacientů zavedených v NR-PID. To souvisí s tím, že vrozené poruchy tvorby protilátek představují nejčastější typ primárních imunodeficiencí (12). Způsob podávání imunoglobulinové substituční léčby v České republice kopíruje celosvětový trend zvyšování počtu pacientů na domácí subkutánní imunoglobulinové léčbě na úkor ambulantně podávané intravenózní léčby (9). V rámci subkutánní imunoglobulinové léčby se zvyšuje také podíl jejího facilitovaného podávání (13). V roce 2014 byla publikována data ohledně imunoglobulinové substituční léčby 2212 pacientů s diagnózou CVID pocházejících z 28 evropských center, která byla extrahována z databáze Evropské společnosti pro primární imunodeficeience (tzv. ESID registru) (14). Měsíční dávky imunoglobulinové substituční léčby se v jednotlivých evropských státech značně lišily a pohybovaly se v rozmezí od 0,13–0,75 g/kg/měsíc (14). Průměrné měsíční dávky imunoglobulinové substituční léčby v našem státě v té době bohužel tvořily spodní hranici tohoto rozmezí. Během posledních šesti let u nás sice došlo ke zvýšení průměrných měsíčních dávek imunoglobulinové substituční léčby, nicméně ani při jednom způsobu podávání nedosahovala průměrná dávka imunoglobulinové substituční léčby stále obecně doporučené průměrné dávky 0,4–0,6 g/kg/měsíc (15). Tento trend nedostatečné průměrné dávky IVIG nebo SCIG léčby v g/kg/měsíc platil také pro 4 z 6 větších center s více než 15 sledovanými pacienty. Je třeba zdůraznit, že dávky při substituční imunoglobulinové léčbě jsou velmi individuální. Podle prospektivní studie týkající se 90 pacientů s diagnózou CVID, která se zaměřila na účinné dávky imunoglobulinové substituční léčby, byly pro prevenci závažných infekcí dostatečné dávky od 0,2 do 1,2 g/kg/měsíc (16). Vyšších dávek v rámci tohoto intervalu bylo zapotřebí u pacientů s bronchiektázii a u pacientů s určitými dalšími fenotypy tohoto onemocnění (16).



Obr. 6: Přehled počtu pacientů na imunoglobulinové substituční léčbě dle okresů bydliště

Nicméně i přes sníženou průměrnou měsíční dávku IgG se průměrné nejnižší sérové koncentrace IgG (g/l) před podáním další dávky u všech způsobů podávání pohybovaly nad doporučenou koncentrací 6 g/l (17). Již v minulosti bylo prokázáno, že riziko rozvoje závažných infekčních komplikací a procento pacientů hospitalizovaných v důsledku imunodeficiency u léčených hypogamaglobulinemiků je nepřímě úměrné koncentraci IgG v séru (14). Těmto datům odpovídá také metaanalýza Orange et al., která popsala pětinašobné snížení incidence pneumonií u pacientů, jejichž nejnižší sérová koncentrace IgG před podáním další dávky IgSL byla 10 g/l oproti 5 g/l (18).

Nejvyšší průměrné dávky imunoglobulinové substituční léčby v g/kg/měsíc odpovídaly nejvyšší sérové hladině IgG pouze u fSCIG způsobu podání. Vyšším průměrným dávkám u IVIG léčby odpovídaly nižší průměrné sérové koncentrace IgG před podáním další dávky v porovnání se standardní SCIG léčbou, kde naopak nižším průměrným dávkám SCIG léčby odpovídaly vyšší průměrné hladiny IgG v porovnání s IVIG léčbou. Je známo, že ekvivalentní měsíční dávka substituční imunoglobulinové léčby podávaná subkutánně v týdenních intervalech vede k asi o 10–20 % vyšším průměrným sérovým koncentracím IgG před podáním další dávky v porovnání s intravenózním podáním ve 3–4týdenních intervalech (19). Nicméně na výše popsané diskrepanci se může podílet také to, že nejnižší sérové koncentrace IgG před podáním další dávky jsou u IVIG léčby většinou měřeny před aplikací následující infuze, zatímco u SCIG léčby není možné tuto pravidelnost při běžných klinických kontrolách pacientů vždy precizně dodržet. Tento problém je ještě výraznější při fSCIG léčbě.

Dávkování imunoglobulinové substituční léčby se dle dat vycházejících z pětiletého sledování změn průměrných dávek u jednotlivých typů léčby statisticky významně neměnilo. Tomu odpovídá také skutečnost, že koncentrace

nejnižších sérových hladin IgG měřených před podáním následující dávky substituční imunoglobulinové léčby zůstávala pro intravenózní i konvenční subkutánní podání imunoglobulinové substituční léčby stabilní.

U 12 pacientů zadaných v NR-PID figuruje intramuskulární způsob podávání imunoglobulinů, který je dnes používán prakticky jen na území České a Slovenské republiky. Vysoké sérové koncentrace IgG u takto léčených pacientů i přes velmi nízký obsah imunoglobulinů ve třídě IgG v těchto preparátech pravděpodobně souvisí s podáváním IMIG u pacientů pouze s hraniční nebo jen lehkou hypogamaglobulinemií.

Vzhledem k relativně malému počtu pacientů a velké finanční nákladnosti této léčby by měla být imunoglobulinová substituční léčba soustředěna do specializovaných center při větších nemocnicích, podobně jako je tomu u jiných vzácných diagnóz. Obr. 6 ukazuje na určitou možnou disproporcionalitu v počtu léčených pacientů v jednotlivých okresech ČR. Je zřejmé, že maximum pacientů pochází z okresů, kde se také nacházejí větší centra pro léčbu pacientů s primárními imunodeficiencí.

Celosvětová spotřeba imunoglobulinových preparátů se v posledních letech neustále zvyšuje. Dochází k nárůstu pacientů se schválenou indikací pro jejich podávání podle FDA (10), mezi indikace imunoglobulinové léčby přibýly nedávno také sekundární poruchy tvorby protilátek a v neposlední řadě se také neustále rozšiřuje spektrum možného off-label využití imunoglobulinové léčby (3, 10, 20–22). Tato disproporce mezi limitovanými zdroji omezujícími jednoduché navýšení výroby imunoglobulinových preparátů, neustále se zvyšující spotřebou a rozdíly mezi finančními možnostmi jednotlivých států může v budoucnosti komplikovat dostupnost těchto preparátů pro léčbu našich imunologických pacientů. Monitorování spotřeby imunoglobulinové substituční léčby na celostátní úrovni je tedy důležité pro získání aktuálních dat

jako podkladu pro jednání se zdravotními pojišťovnami k zajištění dostatečného množství léčebných preparátů pro pacienty s poruchami tvorby protilátek. K tomu přispívá i NR-PID, který kromě základních informací o počtu pacientů s primárními imunodeficiencemi přináší také cenná data týkající se dávky substituční imunoglobulinové léčby, způsobu jejího podávání a nejnižších sérových koncentrací IgG před podáním další dávky IgSL, což nám umožňuje získat ucelený přehled o kvalitě léčby, potřebě, ale i celkové spotřebě imunoglobulinových preparátů v substituční indikaci na území České republiky.

Závěr

Národní registr primárních imunodeficiencí slouží jako užitečný nástroj pro sběr a následné vyhodnocení epidemiologických a klinických dat, týkajících se pacientů s vrozenými poruchami funkce imunitního systému na úrovni České republiky. Imunoglobulinová substituční léčba představuje, kromě jiného, základní možnost léčby pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek. Nicméně omezené lidské zdroje pro výrobu těchto preparátů a jejich zvyšující se spotřeba v důsledku rozšiřování indikací jejich použití i pro další diagnózy kladou vyšší nároky na přehled o potřebě a spotřebě těchto preparátů pro naše pacienty. Smysluplné fungování Národního registru primárních imunodeficiencí s následnou možností čerpání cenných informací ohledně počtu a léčby pacientů se vzácnými diagnózami je bytostně závislé na ochotě ošetřujících lékařů zadávat pravidelně správná a úplná data jimi sledovaných pacientů. Tímto bychom všem chtěli poděkovat za jejich ochotnou spolupráci, pečlivost při zadávání dat a podpořit je v jejich úsilí i do dalších let.

Prohlášení o střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou ani jinou firmou.

LITERATURA

- Johnston SL, Hollingsworth R. Immunoglobulin therapy. Clin Med (Lond) 2016; 16(6):576-579.
- Králíčková P. Současné formy imunoglobulinové substituční léčby. Alergie 2016; 18(2):129-132.
- Perez EE. Immunoglobulin use in immune deficiency and autoimmune disease states. Am J Manag Care 2019; 25(6 Suppl):S92-S97.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol 2020; 40(1):66-81.
- Vilela MDS. Human inborn errors of immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. J Pediatr (Rio J) 2021; 97(Suppl 1):S67-S74.
- Chovancová Z. Sekundární imunodeficiency jako následek chronických onemocnění. Vnitřní lékařství 2019; 65(2):117-124.
- Na IK, Buckland M, Agostini C, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol 2019; 102(6):447-456.
- Šedivá A, Chapel H, Gardulf A. Europe immunoglobulin map. Clin Exp Immunol 2014; 178 (Suppl 1):141-143.
- Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care 2019; 25(6 Suppl):S98-S104.
- 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.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. Front Immunol 2019; 10:33.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. J Clin Immunol 2020; 40(1):66-81.
- Ponsford M, Carne E, Kingdon C, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy – practical considerations. Clin Exp Immunol 2015; 182(3):302-313.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134(1):116-126.
- Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35(4):713-730.
- Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(6):1354-1360.
- Litzman J. Léčba humorálních imunodeficiencí. Vnitřní lékařství 2019; 65(2):126-130.
- Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137(1):21-30.
- Berger M, Rojavin M, Kiessling P, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. Clin Immunol 2011; 139(2):133-141.
- Hoffmann JHO, Enk AH. High-dose intravenous immunoglobulin in skin autoimmune disease. Front Immunol 2019; 10:1090.
- Chen Y, Wang C, Xu F, et al. Efficacy and tolerability of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in neurologic diseases. Clin Ther 2019; 41(10):2112-2136.
- Emre S. Intravenous immunoglobulin treatment: Where do dermatologists stand? Dermatol Ther 2019; 32(3):e12854.

MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny
v Brně a LF MU
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: zita.chovancova@fnusa.cz

Obdrženo: 9. 9. 2021

Revidováno: 22. 9. 2021

Přijato k tisku: 29. 11. 2021