

CSL Behring hírlevél

2019. 1. ÉVFOLYAM | 1. SZÁM

Fókuszban az immunológia



CSL Behring

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990

A kiadványt támogatta:

CSL Behring
Biotherapies for Life™



BEVEZETÉS

A CSL Behring fontos feladatot vállalt az immunglobulin- (IG-) kezeléssel kapcsolatos naprakész és korrekt szakmai tájékoztatás területén. A most induló hírlevél célja az, hogy folyamatosan tájékoztassa a kollégákat arról, hogy milyen változások történnek az IG adásával kapcsolatban, a terápiás irányelvekben, és felhívja a figyelmet a szer hatékony és biztonságos alkalmazására.

Az IG-terápia első bevezetése az 1930-as évekre tehető, és vénás alkalmazását 1981-ben engedélyezték az Egyesült Államokban. Az elmúlt évek alatt igen széles körű klinikai indikációt kapott a szer a medicina jó néhány területén. Az IG – egyebek mellett – Guillain-Barré-szindróma, krónikus inflammatoros demyelinisatio polyneuropathia (CIDP), multifokális motoros neuropathia (MMN), primer immundeficienciák, idiopathiás thrombopeniás purpura, Kawasaki-betegség, dermatomyositis, HIV és egyéb infekciók kezelésében fontos szerepet tölthet be. Jó néhány speciális készítmény elérhető a hepatitis B-, tetanusz-, rabies-, varicella- és más infekció terápiájára.

Az IG hatásmechanizmusáról számos kísérleti eredmény látott napvilágot. A leglényegesebb tény a készítmény klinikai hatékonyságának bizonyított volta a kontrolláltan végzett klinikai vizsgálatokban, a tényeken alapuló medicina (EBM) elvei alapján. Ha a PubMed-ben rákeresünk az „immunoglobulin és neurology” címszavak együttes előfordulására, több mint 15 000 közlemény jelenik meg az adatbázisban. Ez is bizonyítja, hogy az IG-terápia egy igen aktuális, gyorsan fejlődő területe a medicinának.

A hosszabb ideig alkalmazott IG általánosságban igen biztonságos készítmény. Ha mellékhatások lépnének fel, akkor az infúzió sebességét csökkenteni kell, míg komolyabb tünetek esetén a beteg állapotának megfelelő szintű ellátása szükséges.

A világszerte rohamosan növekvő IG-terápiás igénnyel a készítmény előállítása nem mindig tud lépést tartani. Így komoly erőfeszítések szükségesek a kifogástalan minőségű és kellő mennyiségű IG biztosítására, illetve a klinikai indikációs körök alapos átgondolására.

A tisztelt olvasó a hírlevél első számát tartja kezében. *Lukács Attila igazgató* úr részletes elemzést ad az IG-terápia mai helyzetéről. Egyebek mellett felhívja a figyelmet arra, hogy amíg Európában az 1000 lakosra jutó átlagos IG-felhasználás 100 gramm körüli, Csehországban és Szlovákiában 50, illetve 70 gramm/1000 lakos, addig

Magyarországon csak 23 gramm. Ez is alátámasztja, hogy komoly feladatok állnak még előttünk.

Szűcs Gabriella tanárnő felhívja a figyelmet arra, hogy az IG előállítása egészséges donorból gyűjtött humán plazmából történik bonyolult technológiai eljárással. A donorkiválasztása és a vírusok inaktiválása szigorú előírások szerint történik, amelyek alapvetően meghatározzák a készítmény minőségét és biztonságosságát. Érthető, hogy a különböző készítmények előállítása meg kell, hogy feleljen a gyártási technológiák követelményeinek és a folyamatos minőségi kontrollnak.

Kriván Gergely főorvos úr az IG terápiás helyzetét elemzi Magyarországon. Nagyon fontos kérdésre hívja fel a figyelmet: az IG-k nem generikumok, egymással nem cserélhetők fel tetszőlegesen, és az egyes készítmények összetétele gyártási tételenként különböző. A szubsztitúciós IG-dózis igen különböző lehet, ezért fontos feladata a kezelőorvosnak, hogy páciensre szabottan határozza meg az effektív adagot, amely mellett a beteg tünetmentes. Ez kiemelt része a személyre szabott medicina gyakorlatának.

Komoly Sámuel professzor úr az IG-kezelés neurológiai kórképek terápiájában betöltött helyét elemzi. Áttekinti az immunmediált neuropathiák, a CIDP, az MMN és a myasthenia gravis kezelésében az IG meghatározó szerepét. Külön felhívja a figyelmet arra, hogy az MMN nem megfelelő kezelése a beteg „megnyomorodásához” vezethet, ugyanakkor az IG-terápiára jól reagálnak a páciensek.

A szerzőinkkel együtt reméljük, hogy egy igen hasznos kiadványt kap a tisztelt kolléga a kezébe, és egy, a beteg-ágy mellett is jól hasznosítható sorozat első állomására érkezünk.

Prof. dr. Vécsei László
tanszékvezető egyetemi tanár, akadémikus
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika;
MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport

AJÁNLOTT IRODALOM

Dézsi L, Horváth Z, Vécsei L. Intravenous immunoglobulin: pharmacological properties and use in polyneuropathies. *Expert Opinion on Drug Metabolism, Toxicology* 2016;12:1343-58.

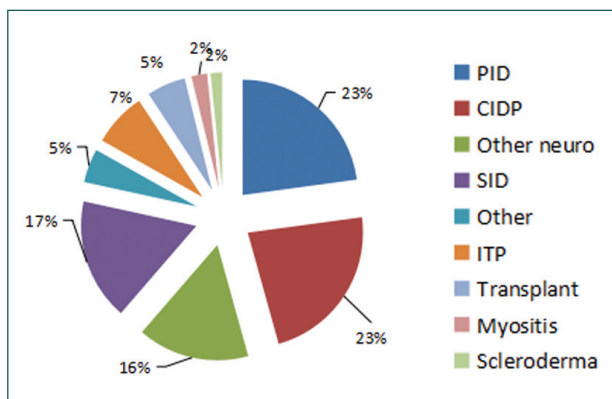


IMMUNGLOBULINOK A VILÁGBAN

DR. LUKÁCS ATTILA

ügyvezető igazgató, CSL Behring

Az immunglobulinok (IG) a terápiás antitestek legnagyobb csoportját képezik, és mára a plazmafrakcionálással foglalkozó cégek vezető termékeivé váltak, messze megelőzve az albumint és a faktor-készítményeket. A világszinten egyre növekvő kereslet háttérében a primer és szekunder immundeficienciák növekvő incidenciája és az immunglobulinok terápiás hatásainak egyre szélesebb körű alkalmazása áll. Nemzetközi kutatások az immunglobulin-felhasználás 30%-os növekedését jelzik öt éves távlatban, mivel az öregedő népesség, az újabb indikációk, a növekvő ráfordítás a fejlődő országokban várhatóan tovább növelik a készítmények iránti igényt. 2011-es előrejelzések 2017-re 80 tonna IG-igényt jeleztek, ehhez képest 2018-ban 200 tonna immunglobulin került felhasználásra. Ennek 23%-át öröklött immunhiányos betegségekben, 39%-át neurológiai kórképekben, 17%-át hematológiai és onkológiai indikációban alkalmazzák.



Míg Európában az 1000 lakosra jutó immunglobulin-fogyasztás közel 100 gramm, Csehországban és Szlovákiában 50, illetve 70 gramm/1000 lakos, addig Magyarországon csak 23 gramm. Ennek oka, hogy hazánkban csupán a primer immunhiány és a Kawasaki-betegség kezelésének finanszírozása oldódott meg a tételes elszámolás és beszerzés bevezetésével, amely lehetővé tette, hogy minden diagnosztizált immunhiányos beteg hozzájusson a terápiához, így a kezelt betegek száma alig emelkedett: 100-ról 350-re. A neurológiai kórképek ellátásának finanszírozása az emelt HBSC-pontrendszerrel jelenleg valamelyest fedezi a szükségleteket, így több beteget lehet ellátni.

FŐBB MEGÁLLAPÍTÁSOK

- A világszinten egyre növekvő kereslet háttérében az immunglobulinok terápiás hatásainak egyre szélesebb körű alkalmazása áll.
- Nemzetközi kutatások az immunglobulin-felhasználás 30%-os növekedését jelzik öt éves távlatban.

A CSL Behring elhivatottan dolgozik a ritka és súlyos betegségekben szenvedő betegek életének megmentése és életminőségének javítása érdekében. Az immunglobulinok iránti igény növekedése azonban ellátási problémákat okozhat. Ennek oka ezeknek a készítményeknek a speciális jellegéből adódik. Mivel egy liter plazmából körülbelül 4,5 g immunglobulin nyerhető, egyetlen, öröklött immunhiányban szenvedő beteg kezeléséhez egy évben 130 plazmadonációra van szükség. Figyelembe véve a szigorú gyártási szabályokat, a plazmadonációtól az immunglobulin-készítmény forgalomba kerüléséig 7-12 hónapra van szükség. A forrás természetes (humán plazma), változó, és nem áll korlátlanul rendelkezésre, a plazmafrakcionálás pedig hosszadalmas és komplex folyamat, amelynek során kiemelt figyelmet fordítanak a donorok szűrésére, az ismert vírusok tesztelésére és kiküszöbölésére, ezért az immunglobulinok előállítási költsége sokkal magasabb, mint más készítményeké. Az immunglobulinok komplex biológiai készítmények, nem tekinthetők azonosnak, sem generikusnak.

A CSL Behring emellett folyamatosan nyitja új plazmagyűjtő központjait és fejleszti a gyártástechnológiát a betegek biztonsága érdekében: az immunglobulin-gyártó cégek között elsőként vezette be Európában az „IsoLo” eljárást, amellyel több titerrel csökkenthető az immunglobulin készítményekben lévő, potenciálisan hemolízist okozó anti-A és anti-B ellenanyagok mennyisége. Cégünk továbbra is mindent megtesz a növekvő igények kielégítésére a betegek biztonságos ellátása érdekében.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. *Global Business Intelligence: Immunglobulins market. 2013 May.*
2. www.PPTAglobal.org [1]



EZERARCÚ IMMUNGLOBULINOK

PROF. DR. SZŰCS GABRIELLA

*Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Reumatológiai Tanszék*

A humán immunglobulin- (IG-) kezeléssel kapcsolatban egyre több tapasztalat gyűlik össze törzskönyvezett és „off label” indikációkban, és a készítményekre egyre nagyobb igény mutatkozik az orvostudomány számos szakterületén. A kezelés elsődleges *indikációi* a csökkent antitest-termeléssel járó állapotok, így primer immundeficiencia (PID) szindrómák és bizonyos hematológiai kórképekhez társuló szekunder hypogammaglobulinaemiák, ahol az adagolás intravénás vagy subcutan formában (IVIg, SCIG) történhet. Ezek mellett az IVIg-kezelés immunmoduláns hatásának következtében számtalan egyéb kórképben bizonyult hatékonynak, így primer immunthrombocytopeniában (ITP), Kawasaki-betegségben, neuroimmunológiai betegségekben (például Guillain-Barré-szindróma, krónikus gyulladós demyelinációs polyneuropathia stb.), szisztémás autoimmun vagy bőrgyógyászati immunológiai patomechanizmusú kórképekben. A kezelés *immunmoduláns hatása* több támadásponton érvényesül: az immunglobulin-molekula variábilis (F (ab)₂) régiója specifikus antitestként és antiidiotípusú antitestként befolyásolja a gyulladásban részt vevő sejtek apoptózisát, aktivitását, lehet antiproliferatív hatású, neutralizáló antitest, csökkentheti a kóros immunválaszt, az antitesttermelést, befolyásolhatja a citokinek képződését. Az Fc rész az Fc-receptor funkciójának befolyásolásán keresztül is immunmoduláns hatású, komplementet köthet, illetve a készítményben lehetnek egyéb citokinmolekulák, receptorok, amelyek szintén befolyásolják az immunológiai folyamatokat.

A terápiás immunglobulin-készítmények *előállítás*a >1000-80 000 egészséges donorból gyűjtött humán plazmából történik különböző eljárások során (enzimatis, kémiai, kromatográfias technikák). A donorválogatás, az egyes szeparációs lépések, a vírusinaktiváció szigorú szabályok szerint folyik, amelyek meghatározzák a készítmények minőségét, tolerálhatóságát, mellékhatásprofilját. Az így elkészült immunglobulinok a plazmadonorpool nagyságától, összetételétől függően eltérő specifikus antitesttartalommal rendelkeznek az egyes kórokozók antigénjeivel szemben. Fő komponensként elsősorban IgG-t tartalmaznak (>90%), de ezen belül különböző az IgG-alsztályok megoszlása és az IgG-aggregátumtartalom, ami befolyásolja a molekulák katabolizmusát és

mellékhatásait is. Klinikai szempontból fontos az idiotípus/antiidiotípus IgG dimer/aggregátumok kialakulásának csökkentése, amit a gyártás során a pH enyhén savas irányba való eltolódásával, illetve L-prolin-stabilizáló alkalmazásával lehet elérni. A másik fontos szempont a hemolitikus mellékhatások kivédésére az izoagglutinintartalom minimalizálása, amely speciális gyártási folyamatot igényel. Figyelembe kell még venni, hogy a készítményekben általában kis mennyiségben található IgA-molekula, ami anafilaxiás reakciót válthat ki anti-IgA ellenanyaggal bíró betegekben (akiknek ezért az IgA-mentes vagy legalábbis nagyon alacsony IgA-tartalmú kiszárlás választandó). A készítmények eltérő IgG-koncentrációjuk, ami befolyásolja a kezelés időtartamát, az infúzió sebességét, a beadandó volumet, az Ig-molekulák katabolizmusát és ezen paraméterekkel összefüggő mellékhatásokat.

A *subcutan és intravénás immunglobulin* készítmények liofilizált vagy stabilizált oldat formában készülnek, stabilizálóként albumint és aminosavakat (glicin, prolin, izoleucin), illetve különböző cukormolekulákat (glükóz, szacharóz, szorbitol, maltóz) és nicotinamidot alkalmaznak. Ezek az eljárással összefüggő segédanyagok ugyancsak befolyásolhatják az alkalmas szer kiválasztását (például bizonyos cukormolekulák módosíthatják a mért vércukorszintet és ezt figyelembe kell venni inzulinkezelésben részesülő betegek esetében, vagy a magasabb nátriumtartalmat, például sószegény diétát igénylő betegeknél). Az iv. vagy sc. forma választását meghatározza még az eltérő mellékhatásprofilon és metabolikus jellemzőkön túl a beteg hozzáállása, közreműködése, életmódja is.

A különböző készítmények *hatásában* az eddigi irodalmi adatok alapján nem volt érdemi különbség a széles körű alkalmazási területeken. Immundeficienciákban mind a sc., mind az iv. kiszárlások törzskönyvezettek, a több mint 1000 donorból származó IgG-preparátumok megfelelő infekció elleni védelmet biztosítanak a humánantitest-repertoárjuk alapján. Az immunmoduláns hatás vonatkozásában sem ismerünk lényeges különbséget a készítmények között az immunológiai mechanizmusú kórképek kezelésében, és a törzskönyvezett indikációs területük is hasonló. Általában jól tolerálhatóak, ugyanakkor számolnunk kell bizonyos mellékhatásokkal. Ezek

a mellékhatások többnyire enyhék (kipirulás, hányinger, láz, hidegrázás, arthralgia, derékfájás stb.) és megszűnnek az infúzió felfüggesztésével, de időnként előfordulhatnak súlyosabb mellékhatások is, mint az aszeptikus meningitis, veseelégtelenség, thrombosis, haemolyticus anaemia. A mellékhatások nagyobb arányát inkább az ismételt IVIG-kezelés során írták le, és talán kevesebb a SCIG-kezeléssel kapcsolatos adverz esemény, illetve IVIG ismételt adása mellett észlelt mellékhatások aránya csökkenthető sc. formára történő váltással. Ugyanakkor nem áll rendelkezésünkre direkt összehasonlító vizsgálati eredmény a különböző gyári készítményekre vonatkozóan. A biztonságosságot is vizsgáló gyógyszerprogramokban eltérő betegpopulációk vettek részt, ahol a mellékhatásprofil sok egyéb betegspecifikus tényező vagy társbetegség befolyásolta.

A gyógyszerválasztás szempontjából azt is figyelembe kell venni, hogy az adott beteget mennyi ideig kell kezelni az adott készítménnyel. Az életük végéig folyamatosan kezelendő betegeknél más paraméterek alapján történik a választás, mint azoknál, akiknél a szubsztitúció csak átmeneti időszakra szükséges. A különböző betegek

FŐBB MEGÁLLAPÍTÁS

- Az immunglobulinok komplex biológiai készítmények, amelyek „egyediségét” a donorszűrés és a gyártási technológiák határozzák meg.

különböző módon reagálnak a készítményekre és ami az egyik betegben mellékhatást okoz, más betegben probléma nélkül beadható. Ezért is fontos, hogy többféle készítmény álljon rendelkezésünkre az optimális választáshoz. Az immunglobulinok azonban komplex biológiai készítmények, nem egyformák, nem tekinthetők generikusnak, sem felcserélhetőnek.

Végül ahhoz, hogy az indikációktól függő, a betegre adaptált megfelelő IG-szubsztitúció vagy immunmoduláns kezelés hatékony és biztonságos legyen, a különböző készítmények meg kell, hogy feleljenek a gyártási technológiák és befogadási folyamatok minőségi kontrolljának, a gyakorlati alkalmazás során pedig alapvető az alkalmazás ajánlásainak szigorú betartása.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Barahona AAF, Joao CM. The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin. *Biomolecules* 2016;6(1):15. DOI: 10.3390/biom6010015
2. Bolli R, Woodtli K, Bartschi M, Hoeffler L, Lerch P. L-proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIG) solutions. *Biologicals* 2010;38:150-7.
3. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology* 2005;142:1-11.
4. Hoeffler L, Glauser I, Gaida A, Willmann K, Marques Antunes A, Siani B, Wymann S, Widmer E, El Menyawi I, Bolli R, Spycher M, Imboden M. Isoagglutinin reduction by a dedicated immunoaffinity chromatography step in the manufacturing process of human immunoglobulin products. *Transfusion* 2015;55(Suppl2):S117-21.
5. Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F, Genovese A, Spadaro G. Immuno-globulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: the correct clinical approach. *Int Immunopharmacol* 2017;52:136-42. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.09.005
6. Romberg V, Hoeffler L, El Menyawi I. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titers in intravenous immunoglobulin products. *Transfusion* 2015;55: S105-S109.
7. Siani B, Willmann K, Wymann S, Marques AA, Widmer E. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol Ther* 20144(1-2):15-26.
8. Transfusion Medicine and Hemotherapy: Chapter 9. *Human Immunoglobulins* 2009;36:449-59.
9. Yi Guo1, Xin Tian, Xuefeng Wang, Zheng Xiao. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018;9: 1299. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01299



AZ IMMUNGLOBULIN-TERÁPIA HELYZETE MAGYARORSZÁGON

DR. MED. HABIL. KRIVÁN GERGELY

osztályvezető főorvos

*Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest*

Az immunglobulinok (IG) felhasználása világszerte növekszik, és az indikációs terület is folyamatosan bővül. Az immunhiányos állapotok szubsztitúciós kezelésére és a szövődmények megelőzésére humán donorok plazmájából előállított IG-készítmények alkalmazhatók. Az immunglobulinok immunmoduláló hatását több autoimmun betegség kezelésében dokumentálták és számos új terápiás területen zajlanak vizsgálatok. Az Egyesült Királyság egészségügyi hatósága irányelvben foglalta össze az immunglobulin-kezelés elveit, meghatározva azokat a betegségeket, amelyek kezelésében az immunglobulin életmentő lehet és igazoltan javítja a prognózist: alloimmun-thrombocytopenia, primer immunhiány, CIDP, Guillain-Barré-szindróma, ITP, Kawasaki-betegség (1). Magyarországon az egészségbiztosító jelenleg csak a primer immunhiány és a Kawasaki-betegség kezelésére biztosítja a tételes finanszírozást, ezekben a kórképekben az IG-terápia minden beteg részére elérhető.

A köztudatban élő tévhitekkel ellentétben a veleszületett immunhiányos állapotok nem számítanak ritka betegségeknek, a betegség incidenciája minden korcsoportban növekszik, gyakran felnőttkorban derül ki, hogy valamely betegség hátterében immundeficiencia áll. Jelentős átfedés észlelhető az allergiás, malignus és autoimmun betegségek, valamint a veleszületett immunhiányos állapotok között. Az International Union of Immunological Societies (IUIS) által nyilvántartott több mint 350 primer immunhiányos állapot közül a kórképek egynegyedében az immunreguláció primer zavara az elsődleges, a klinikai kép előterében álló komponens (primer immunregulációs betegségek – PIRD) (2). A leggyakoribb immunhiányos állapot a szelektív IgA-hiány (1/400-700). Az összes primer immunhiány között leggyakrabban B-sejt-defektusok (65%) fordulnak elő, amelyet sorrendben a T-sejtes vagy kombinált immundeficienciák (20%), a phagocytadefektusok (9%) és a komplementhiányok (4%) követnek. A csökkent IG-szinttel járó primer antitesthiányos állapotok közül kiemelendő a CVID (változó immundeficiencia), amely kizáráson alapuló, aluldiagnosztizált, „hipervariábilis”

kórkép, a klinikai tünetek megjelenése és a diagnózis között öt-hét év telik el.

Az immunhiányos állapotok kezelésére hazánkban is több, intravénásan alkalmazandó 5 vagy 10%-os IG-oldat érhető el, de rendelkezésre áll subcutan készítmény is. Bár minden immunglobulin-készítményt egészséges donorok plazmájából állítanak elő, az egyes készítmények nem egyenértékűek, bizonyos jellemzőikben különböznek egymástól. A plazmapool eltérő nagyságú és különböző specifikusantitest-tartalmú lehet, az IG-alosztályok (IG₁₋₄) tartalma eltérő, változhat az IgA-tartalom, ez utóbbi befolyásolja az allergiás, akár anafilaxiás reakciókat az adagoláskor, ilyen hajlam esetén IgA-mentes készítmény választandó. Az egyes készítmények adagolási sebessége, tárolási módja is különbözik. Az intravénás készítményeket havi egyszer, járóbetegként, felügyelet mellett kapják a betegek. Az intravénás kezelés után az IG-szérumszint jelentősen megemelkedik, majd eleinte gyorsan, később fokozatosan csökken. A szérumimmunglobulin-szint egyenes arányban áll az alkalmazott dózissal (3); a kezelés célja, hogy a következő infúzióig a völgykoncentráció még elégséges legyen az infekciók elkerülésére. Minél magasabb a völgykoncentráció, annál kisebb az infekciók, például a pneumonia aránya (3). A szérum-IG-völgykoncentráció ingadozása kivédhető subcutan IG-készítmények alkalmazásával: a nyirokrendszeren át felszívódó immunglobulin egyenletesebb, akár fiziológiás IG-szinteket eredményez (4). A subcutan készítményeknek egyéb előnyei is vannak: a súlyos vagy szisztémás mellékhatások ritkábbak (szisztémás: 0–3% ↔ IVIG: 2–6%); az adagolás az igényhez illeszthető: heti vagy többszöri otthoni alkalmazás lehetősége; rossz vénás viszonyok mellett is alkalmazható; IgA-hiány esetén is biztonságosan adagolható és az esetek többségében premedikáció sem szükséges.

Osztályunkon 250, primer immunhiányban szenvedő beteget kezelünk, átlagosan 0,5 g/ttkg IG-adaggal, az átlagos IG-völgykoncentráció 6 g/l feletti. A csontvelő-transzplantációt követő szekunder immunhiány

együtt ez évente körülbelül 3200 IG-pótló kezelést és mintegy 60-65 kg immunglobulin-felhasználást jelent. Ez a mennyiség soknak tűnhet, hiszen a magyarországi IG-felhasználás 1 millió lakosra vetítve 22,5 kg, ám ha utánanéznünk az immunglobulin-felhasználásnak Európában vagy a környező országokban, látható, hogy ennek a mennyiségnek a többszöröse (Csehország 50 kg, Szlovákia 70 kg, Szlovénia 80 kg/1 millió lakos) kerül felhasználásra a különböző terápiás területeken. Az alacsony felhasználásra a diagnózis és a finanszírozási háttér hiánya, valamint újabban a készítményellátás nehézségei adhatnak magyarázatot. Primer immunhiány esetében nem létezik más terápiás alternatíva, a szakmai igény határozott és megalapozott. Aktív, tudatos betegszervezetek működnek, mindezeknek köszönhetően a primer immunhiány kezelése megoldott, következésképp a legtöbb IG-készítmény a primer immundefektus (PID) -centrumokban kerül felhasználásra.

Remélhetőleg a jövőben az immunglobulinok más kórképekben is a betegek és orvosok rendelkezésére állnak. Az alkalmazás és a finanszírozás során figyelembe kell venni az Európai Tanács – EDOM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) 2013-ban rögzített állásfoglalását:

- Az immunglobulinok – a WHO-ajánlásnak megfelelően – stratégiai készítmények.
- Más készítményekkel *nem helyettesíthetők*.
- Az immunglobulinok nem generikumok, egymással tetszőlegesen nem felcserélhetők, egy-egy készítmény összetétele gyártási tételként különböző.
- Az immunglobulin-felhasználás világméretű növekedése várható (népességnövekedés, egyes területeken az anyagi lehetőségek javulása, *indikációbővülés*).

IRODALOM

1. Clinical guidelines for immunoglobulin use second edition update – dh gov.uk. 2011.
2. International Union of Immunological Societies <http://www.iuisonline.org/> 2018
3. Orange JS, et al. Impact of trough IgG on pneumonia inci-

FŐBB MEGÁLLAPÍTÁS

- Az immunglobulinok stratégiai készítmények, alkalmazásuk és finanszírozásuk során figyelembe kell venni az Európai Tanács – EDOM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) – 2013-ban rögzített állásfoglalását.
- A készítmény-előállítás nem biztos, hogy lépést tart a felmerülő igényekkel, szükségletekkel, ezért egyes területeken, országokban hiányállapot alakulhat ki.
- Ennek megfelelően az egyes országoknak stratégiai terveket kell készíteni a lehető leggazdaságosabb és szakmai szempontból a legmegfelelőbb elosztásra vonatkozóan (Demand Management Plan).
- Két alapvető indikációs terület, amelyben a betegeknek előnyben kell részesülniük: *primer immunhiányos* betegek szubsztitúciós kezelése és *Kawasaki-betegség*. E kórképekben az immunglobulinok hatása evidens, és nem helyettesíthető más készítményekkel.
- Az immunglobulin-készítmények típusa (intravénás és szubkután) a PID kezelésében egyenértékű, és a beteg által prioritásként megjelölt formát célszerű alkalmazni (ha annak orvosi ellenjavallata nincsen).
- Az egyes betegek számára szükséges szubsztitúciós immunglobulin-dózis igen eltérő lehet, ezért *individually* kell meghatározni, és az úgynevezett *effektív adagot* kell beadni, tehát azt az adagot, amely mellett a beteg tünetmentes. Ez lehet kevesebb, de több is, mint a szokásos adag.

dence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.

4. Wassermann. Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(6):1-10.



IMMUNGLOBULIN-KEZELÉS HELYE A NEUROLÓGIÁBAN

PROF. DR. KOMOLY SÁMUEL

egyetemi tanár, az MTA doktora

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

Az intravénás immunglobulin-kezelés (IVIg) hatékonysága bizonyított dysimmun-neuropathiákban, Guillain-Barré-szindrómában, krónikus demyelinációs inflammációs polyneuropathiában (CIDP), multifokális motoros neuropathiában (MMN) és myastheniás krízis kezelésében. Egyre több adat szól amellett, hogy egyes terápiarezisztens epilepsziák hátterében központi idegrendszeri immunmediált gyulladás áll. Off label indikációban anekdotális megfigyelések vannak az „immunmediált” epilepsziákban az IVIG-kezelés eredményességéről. Az intravénás immunglobulin (IVIg) készítményekkel kezelhető betegségeket a ritka betegségek csoportjába sorolták, definíció szerint: „maximum egy embert érintenek 2000 főből, életveszélyesek vagy krónikus leépüléssel járnak”. Az Európai Unió kiemelten foglalkozik a ritka betegségekben szenvedők kezelésének és gondozásának kérdéseivel (Commission expert group on rare diseases – korábban EUROCARD), és itthon is van ilyen szervezet, a Ritka és Veszélyes Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége (RIROSZ).

IVIg-kezelés a gyakorlatban

Immunmediált neuropathiák

Ebbe a csoportba „akut” és krónikus formák tartoznak. Akut inflammációs demyelinációs neuropathia (AIDP) a Guillain-Barré-szindróma. A Guillain-Barré-szindróma prevalenciája alapján hazánkban évente 150-200 beteggel számolhatunk. Az „akut” kifejezés jelen esetben azt jelenti, hogy a tünetek napok, a jelenlegi konvenciók szerint maximum négy hét alatt érik el maximumukat, utána (spontán is) javulásnak indulnak, azonban az IVIG vagy plazmaferézis elősegíti, támogatja ezt.

A Guillain-Barré-szindróma tartós remisszióba kerülése után nincs szükség további kezelésre. A CIDP fenntartó kezelés nélkül progrediál, évek alatt súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezet, a beteg ágyhoz kötötté, magatehetetlenné válik és szövődmények (decubitus, uroinfekció, tüdőgyulladás) következtében meghal.

Guillain-Barré-szindrómában az IVIG (0,4 g/ttkg öt, egymást követő napon), illetve a plazmaferézis kezelés

(négy-öt alkalommal) hatékonysága között nincs szignifikáns különbség, egyaránt alkalmazhatóak első vonalas kezelésként. Az ajánlások egyértelműek abban a tekintetben is, hogy a két kezelés kombinációját (de konsekutív alkalmazását) sem javasolják (1). Az IVIG-kezelés alkalmazása egyszerűbben kivitelezhető (nem igényel plazmaferézis végzésére alkalmas készüléket). Gyermekek kezelésére – egyszerű alkalmazhatósága miatt – szintén az IVIG-kezelés preferálható.

Krónikus demyelinációs inflammációs polyneuropathia (CIDP)

A CIDP-re vonatkozó adatok eléggé széles skálán szóródnak, ezek alapján Magyarországon 200-900 beteggel számolhatunk (2). A CIDP valószínűleg aluldiagnosztizált betegség Magyarországon. A Mayo Klinika 1981-ben közzétett adata szerint CIDP-nek bizonyult a diagnosztizálásra referált neuropathiás betegek 21%-a (1). Más nagy központokban (Dallas, San Antonio) diagnosztizálásra referált 402 beteg közül 13% volt CIDP-s (2). A CIDP incidenciája a GBS-éhez hasonló: az Amerikai Egyesült Államokban (Olmstead megyében) gondos epidemiológiai vizsgálattal incidenciáját 1,6/100 000-nek, prevalenciáját 8,9/100 000-nek találták. Korábbi epidemiológiai adatok a CIDP prevalenciáját 1,5–7,7/100 000 lakosra becsülték. A prevalencia csúcsa 40-60 éves korra tehető, de gyermekkortól a seniumig előfordulhat.

Az akut és krónikus formákat elkülönítő biológiai marker nem ismert. A CIDP diagnózisának felállítása részben klinikai, részben elektrofiziológiai kritériumokon alapul, kiegészítésképpen pedig az esetek döntő többségében célszerű liquorvizsgálatot is végezni. Idegbiopsziára csak rendkívül ritkán van szükség (3).

Számos kritériumrendszert alakítottak ki különböző munkacsoportok, ezek alkalmazása korábban elsősorban a klinikai vizsgálatokat (klinikai kutatásokat) szolgáltatta, de ma már elengedhetetlen valamelyik nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumrendszer alkalmazása a mindennapi klinikai gyakorlatban is (1). Külön kihívást jelent a diabetesasszociált CIDP felismerése. Felhívó jel lehet a klinikus számára, ha a típusos szenzomotoros hosszúságfüggő polyneuropathiával élő cukorbeteg mo-

toros tünetei (általában alsó végtagi gyengeség) néhány hónap alatt érzékelhetően progrediálnak. Ilyenkor indokolt ENG-vizsgálatot kérni, és ha az demyelinisatióra utal (vezetés meglassulása, *temporalis dyspersio*), a beteg CIDP-jét kezelni kell, ideálisan IVIG-gel (2). A CIDP kezelésében szintén bizonyítottan hatékonynak és hasonló hatékonyságúnak bizonyult az IVIG, illetve plazmaferézis (1). Az IVIG választása mellett szól egyszerűbb alkalmazása és az is, hogy hatékonysága a hagyományos és a legkorszerűbb IVIG-készítmények alkalmazásával is bizonyított (4, 5). A betegek döntő többségének hosszú évekig (élethosszig) tartó kezelésre van szüksége. A sztenderd indító IVIG-dózis 2 g/ttkg kettő-öt, egymást követő napra elosztva, majd fenntartó adagként minden harmadik héten 1 g/ttkg egy vagy két egymást követő nap alatt (4).

A betegek egy része már az indító (ötnapos) kezelés után javulni kezd, de vannak betegek, akik csak három-öt (akár több) alkalommal adott fenntartó dózis után kezdnek javulni, vagy áll meg tüneteik progressziója. Jellemző, hogy a fenntartó kezelés kimaradása (vagy három-négy hét helyett öt-hat hetes intervallummal történő adása) tüneti relapsushoz vezet. Vannak ugyanakkor olyan betegek is, akik esetében a fenntartó dózis csökkenthető (például 0,2 g/ttkg dózissal), vagy a sztenderd fenntartó dózis ismétlése fokozatosan ritkítható (1).

Multifokális motoros neuropathia (MMN)

Extrém ritka („ultra rare” – „ultra orphan”) betegség prevalenciája pontosan ismeretlen, 0,6-1/100 000 lakosra becsülhető, férfiakban mintegy háromszor gyakoribb. Típusosan aszimmetrikus felső végtagi gyengeség, izom-

FŐBB MEGÁLLAPÍTÁS

- Az immunglobulin-kezelés hatékonysága bizonyított az immunmediált neurológiai kórképek terápiájában.

atrófia jellemzi, tisztán perifériás motoros tünetekkel jár. A nagy csapda az, hogy a tüneteket (akár hosszú éveken át) motoros neuronbetegség következményének tartják. Ez egy tragikus tévedés, mert az MNN-kezelés nélkül súlyos izomatrófiához, paresisekhez, „megnyomrodáshoz” vezet, ugyanakkor IVIG-kezelésre (és kizárólag IVIG-kezelésre) jól reagál. A kezelés sémája megegyezik a CIDP-ben alkalmazottal. Diagnózisában az ENG-vizsgálat alapvetően fontos, de az is, hogy az elektrofiziológiai vizsgálatot a betegséget ismerő, jól képzett elektrofiziológus végezze (6)!

Myasthenia gravis

Feltehetően 1000-1500 beteggel számolhatunk hazánkban. Tartós immunmoduláló kezeléssel a krízisek megelőzhetők (7, 8), de még mindig vannak betegek, akik később kerülnek felismerésre, nem kapják meg az adekvát immunmoduláló kezelést. Az IVIG (vagy plazmaferézis) kezelés helye a myasthenia gravisban elsősorban a prekrízis-krízis állapotban van. IVIG- (vagy plazmaferézis) kezelést indokolhat még myasthenia gravisban thymectomia előtti műtéti előkészítés, teresség alatti tüneti exacerbatio (prekrízis, krízis), neonatalis myasthenia gravis súlyos esetei (3, 9).

IRODALOM

1. Van den Bergh PY, Hadden RD, et al., *European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society*. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17:356-63.
2. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73:39-45.
3. Komoly S, Palkovits M. Gyakorlati neurológia és neuroanatómia. 4. átdogozott kiadás. *Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2018.*
4. Merkies IS, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009;72:1337-44.
5. Léger JM, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:130-40.
6. Simó M. Multifokális motoros neuropathia. *Neurológiai Praxis* 2018;1:16-7. (www.medicalonline.hu)
7. Rózsa C, Mikor A, Kasa K, Illes Z, Komoly S. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol* 2009;16:796-800.
8. Juel VC. Myasthenic crisis: Smoother sailing ahead. Editorial. *European Journal of Neurology* 2009;16:775-6.
9. Gajdos P, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-93.

ISSN XXXX-XXXX

2019. 1. évfolyam 1. szám

© **LITERATURA  MEDICA**
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a kiadó hozzájárulása szükséges.

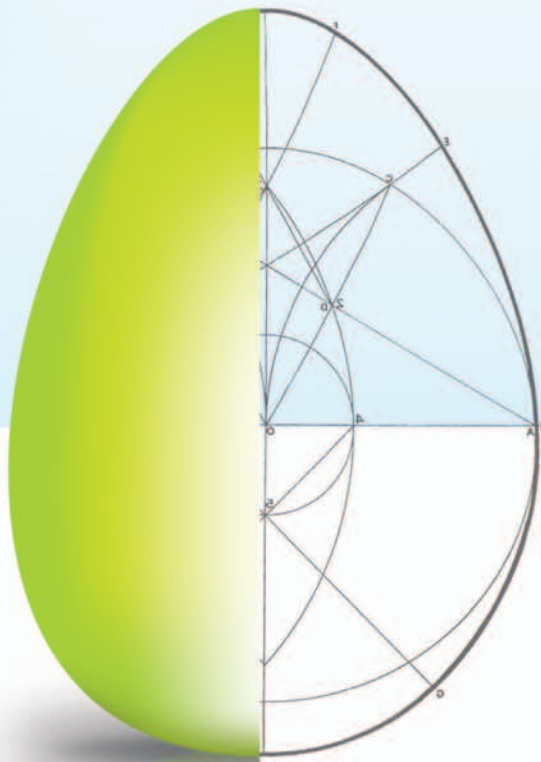
A kiadó címe: 1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A · Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556 ● Fax: +36-1-316-9600 ●
E-mail: hypertoniam@lam.hu ● Weboldal: www.elitmed.hu

Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Korrektor: dr. Ácsné Tamás Éva

A kiadványban szereplő információk a szerzők nézeteit tükrözik. A kiadó nem vállal felelősséget bármilyen hibáért, pontatlanságért vagy ezek következményeiért.
Bármelyik említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.
A kiadó nem vállal felelősséget a folyóiratban megjelent hirdetések tartalmáért.

Nyomdai munkák: Vareg Nyomda, Budapest

Document ID: HUIGNEWSL/201904/171, lezárás dátuma: 2019. 04. 16.



Felülmúlja önmagát³

privigen[®]
Humán normál immunoglobulin
ivig terápia egyszerűen

CSL Behring

Biotherapies for Life™

www.cslbehring.com
CSL Behring Kft. 1123 Hungary, Budapest
Alkotás u. 53. D ép. 4. em. MOM Park
Tel: +36 (1) 213 4290, fax: +36 (1) 213 4298

- Az első, prolinnal stabilizált 10%-os IV immunoglobulin, így csökkenthető az IgG aggregáció és a Privigen anti-test terápiai funkciója megtartott^{1,2}
- Csupán 25 mikrogramm/mg IgA-t tartalmaz¹
- Alacsony isoagglutinin szinttel rendelkezik³
- ITP és másodlagos immunhiány kezelésében a hatékonyság és tolerabilitás jónak bizonyult^{4,5}
- ITP-ben gyors thrombocyta szám növekedés $\geq 50 \times 10^9/L$ érhető el egy héten belül, a betegek több mint 80%-ánál⁵
- Klinikai evidenciák alapján a másodlagos immunhiány különböző kórképeiben 93,8%-ban jó/nagyon jó hatékonyságot ért el⁴

REFERENCIÁK:

1. Privigen alkalmazási előírás 2. Boli et al.: L-proline reduces IG dimer content and enhances the stability of IVIG – *Biologicals* 38 (2010) 150-157. 3. Hoeffler et al. Isoagglutinin reduction by a dedicated immunoaffinity chromatography step in the manufacturing process of human immunoglobulin products; *Transfusion* 2015; 55 (S2): S117-S121. 4. Hans R. Slawik et al.: Efficacy and tolerability of Privigen in secondary immunodeficiencies – results from a multicenter observational study; ESID – 0478; 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies, Oct 29-Nov 1, 2014 Prague, Czech Republic. 5. Salama A et al.: 13th Congress of the European Hematology Association (EHA) in Copenhagen on 12-15 June, 2008

Privigen alkalmazási előírás: Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió; Humán normál immunoglobulin (IVIG). Tartalma milliliterenként: 100 mg (legalább 98%-os tisztaságú IgG) 50 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban; 5 g humán normál immunoglobulin; 100 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban: 10 g humán normál immunoglobulin; maximális IgA-tartalom 25 µg/ml. Humán donorok plazmájából előállítva. A Privigen megközelítőleg 250 mmol/l (tartomány: 210-290) L-prolint tartalmaz, tiszta vagy enyhén opaleszkáló, és színtelen vagy világosárga színű oldat, 320 mOsmol/kg-os hozzávetőleges ozmolaritással. **Terápiás javallatok:** **Pótlásként felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig) a következő esetekben:** PID szindrómákban; hypogammaglobulinaemia és recurrens bakteriális fertőzések esetén CLL-ben, myeloma multiplexben, allogén haemopoieticus őssejt transzplantáció (HSCT) átesett betegeknél. Recurrens fertőzésekkel társuló congenitalis AIDS esetén. **Immunomoduláció felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig):** Primer immun thrombocytopeniában (ITP), Guillain-Barré-szindróma, Kawasaki-betegség, CIDP. **Adagolás és alkalmazás:** A dózis és az adagolási rend az indikációtól függ. **(PID) szindrómákban** az adagolási renddel egy legalább 5-6 g/l-es minimális IgG-szintet el kell érni. A javasolt egyszeri kezdő adag 0,4-0,8 g/testtömeg-kilogramm (ttkg), amit minden 3-4. héten legalább 0,2 g/ttkg-os adag követ. Az 5-6 g/l-es minimális szint eléréséhez szükséges adag nagyságrendileg 0,2-0,8 g/ttkg/hónap. **Primer immun thrombocytopenia (ITP)** 0,8-1 g/ttkg az 1. napon, amit három napon belül egyszer meg lehet ismételni vagy 0,4 g/ttkg naponta, 2-5 napig. **Guillain-Barré-szindróma** 0,4 g/ttkg/nap, 5 napon keresztül. **Kawasaki-betegség** osztott adagban 1,6- 2,0 g/ttkg-ot kell adni 2-5 nap alatt, vagy egyetlen adagban 2,0 g/ttkg-ot. A betegeknek egyidejűleg acetilszalicilsavat is kell kapniuk. **Krónikus gyulladással demyelinációs polineuropathia (CIDP)** a javasolt kezdő adag 2 g/ttkg 2-5 egymást követő napra elosztva, majd fenntartó adagként minden 3. héten 1 g/ttkg 1 vagy 2 egymást követő nap alatt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Egyes súlyos mellékhatások összefügghetnek az infúzió sebességével. **Mellékhatások:** fejfájás, láz, hidegrázás, hasi és végtagi fájdalom, hipotónia; thrombembolia. **Haemolyticus anaemia:** haemolysissal összefüggő veseműködési zavarok/veselégtelenség, disseminált intravasculáris coagulatio izolált esetei és halálos esetek fordultak elő. **Vírusbiztonság:** A foganatosított intézkedések hatékonyan tartják a burokkal rendelkező vírusok, például a humán immundeficiencia vírus (HIV), a hepatitis B vírus (HBV) és a hepatitis C vírus (HCV), valamint burokkal nem rendelkező hepatitis A vírus (HAV) és a parvovirus B19 vírusokkal szemben. A Privigen gyakorlatilag nátriummentes. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A készítmény alkalmazását követően 3 hónapig tartó időszaknak kell eltelnie az élő, attenuált vírusvakcinákkal történő oltás előtt. **ATC kód:** J06BA02. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! (aluminium lemez), lepatintható koronával (műanyag), címke, integrált akasztóval. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76; D-35041 Marburg, Németország. EU/1/08/446/001-007. Legutóbbi módosítás dátuma: 2013. március 13. PRIVIGEN 100 mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1x100 ml injekciós üvegben, bruttó fogyasztói ár: 129 952 Ft. Normatív TB Támogatás: 0 Ft. Térítési díj: 129 952 Ft. Tétéles elszámolás alá eső hatóanyag. Forrás: oep határozat és www.oep.hu. Módosítások: www.oep.hu. PRIVIGEN 100mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1x50ml injekciós üvegben. Bruttó fogyasztói ár: 65 496 Ft. Normatív TB Támogatás: 0 Ft. Térítési díj: 65 496 Ft. Tétéles elszámolás alá eső hatóanyag. PRIVIGEN 100mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1x25ml injekciós üvegben. Bruttó fogyasztói ár: 33 268 Ft. Normatív TB Támogatás: 0 Ft. Térítési díj: 33 268 Ft. Tétéles elszámolás alá eső hatóanyag.