

İntravenöz ve subkutan immünglobulin tedavi ilkeleri ve uygulanması

Prof.Dr.Ferah Genel

Primer immün yetmezliklerde immün globulin kullanımının hedefi fonksiyonel serum IgG düzeylerine ulaşarak enfeksiyon ajanlarına karşı nötralizasyon, opsonizasyon yapabilecek yeterli miktarda pasif antikor sağlamak olmakla birlikte immünglobulinler dendritik hücre, monosit/makrofaj, granülosit, NK hücre, T ve B hücre gibi çeşitli immün hücrelerin gelişim ve fonksiyonlarında da aktif rol oynamaktadır.

Primer immün yetmezliklerde immünglobulin replasmanı intravenöz veya subkutan yol ile yapılabilir.

İntravenöz immünglobulin tedavisi:

İntravenöz immünglobulin (İVİG) 1981 yılında primer antikor yetmezliklerinin tedavisinde kullanılmak üzere lisans almıştır. Standart İVİG preparatları 5000-10000 donör plazmasından elde edilir. Çok sayıda donör plazmasından hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immünizasyon ile oluşturdukları çok çeşitli antikorları içerirler. Kullanımda olan İVİG preparatları genelde terapötik yönden benzer etkinliğe sahiptir ancak aralarında konsanrasyon, osmolalite, sodyum içeriği, stabilizan ajanlar ve IgA içeriği yönünden farklılıklar bulunur. Bu nedenle immünglobulin ürünleri jenerik olarak değiştirilebilir ürünler olarak kabul edilmemelidir. Hasta güvenliğini sağlamak için immünglobulin ürününün hasta özelliklerine uygun olması gereklidir ve içeriğine göre ürün seçiminde bireysel davranılmalıdır. Diyabetli olgularda stabilizan ajan olarak glikoz ve maltoz içeren ürün, kardiyak bulguları olan olgularda yüksek Na içerikli ürün, renal hasarlı olgularda sukroz içerikli ürün, aminoasit metabolizma defekti olan olgularda prolin içeren ürün kullanımından kaçınılmalıdır.

Hayvan veya insan kaynaklı tüm biyolojik ürünlerde viral kontaminasyon riski mevcuttur. HCV bulaşımı son olarak 1994’de bildirilmiştir. Donör seçim kriterleri ve taramaları yanısıra üretim sürecinde viral inaktivasyon basamaklarının birkaçının uygulanması ile viral güvenilirlik arttırılmaktadır. HCV dışında diğer virüslerin bulaştığına dair veriler olmamakla birlikte immünglobulin preparatlarının seri numaralarını kaydetmek yeni bir bulaşım epizodunun hızlıca tanınıp araştırılması için önemlidir. Kan ürünü olan immünglobulin uygulaması öncesi hastalar olası yan etkiler yönünden bilgilendirilerek onam formu alınmalıdır.

İVİG, primer immün yetmezliklerde 400-600mg/kg dozda 3-4 haftada bir uygulanır ve istenen IgG seviyesine 4-6 ayda ulaşılır. Tedavi bireyseldir doz ve aralık hastanın kliniğine göre düzenlenir. Preinfüzyonel değerin 500mg/dl'nin tercihan 800mg/dl düzeyinde tutulması önerilmektedir. Ancak tedavide tek kriter olarak bu değer alınmamalıdır. Çünkü hastaların başlangıç IgG düzeyleri de farklıdır. Agamaglobulinemili olgularda preinfüzyonel IgG düzeylerinin 800mg/dl’nin üzerinde tutulması ile ciddi bakteriyel enfeksiyonların ve enteroviral meningoansefalit gelişiminin engellendiği ve pulmoner prognozun düzeltilebildiği bildirilmektedir. “Biyolojik IgG düzeyi” hastalıksız kalmayı sağlayan minimum serum IgG düzeyi olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyonlar ile IgG düzeyleri arasında ilişkiyi gözlemlemek önemlidir. Genetik faktörler, endokrin faktörler, enfeksiyon, otoimmünite varlığı gibi nedenler IgG metabolizmasını etkilediğinden “biyolojik IgG düzeyi” bireysel farklılık gösterebilmektedir.

İVİG uygulamasında başlangıçta hız 0,01 ml/kg/dakika (eşdeğeri 0,5 mg/kg/dakika) olarak düzenlenmeli 20-30 dakika ara ile 2 katına çıkarılarak 3 test dozu uygulanmalıdır. Yan etki izlenmez ise 0.08mg/kg/dakika (eşdeğeri 4 mg/kg/dakika) olarak maksimal hıza ulaşılmalıdır. Kullanılan preparatın üreticisinin önerdiği infüzyon hızları da dikkate alınmalıdır.

İVİG kullanımı ile görülen yan etkilerin çoğunluğu hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Yüksek infüzyon hızı, ilk infüzyon veya tedavisiz uzun aradan sonra infüzyon, akut enfeksiyon varlığı, ürün değişimi, üründe IgA varlığı, hiperosmolalite yan etki riskini arttıran faktörlerdir. Aseptik menenjit, böbrek yetmezliği, tromboemboli gibi ciddi yan etkiler ise nadirdir ve genellikle eşlik eden hastalığı bulunan kişilerde görülmektedir.

Subkutan immünglobulin tedavisi:

Primer immün yetmezliklerde intravenöz ve subkutan yol immünglobulin uygulamasında klinik olarak uygun alternatifler olmakla birlikte her uygulama şeklinin avantaj ve dezavantajları mevcuttur (Tablo1).

Tablo 1: İVİG ve SCİG uygulamasının karşılaştırması

	İVİG	SCİG
Avantajlar	<ul style="list-style-type: none">• Daha az sıklıkta uygulama• Güvenlik profili ve risk azaltma stratejileri iyi bilinmektedir.• Uygulama sırasında sağlık profesyonelleriyle iletişimde olmak, daha iyi klinik izlem ve sorunların erken tanımlanmasını sağlar.	<ul style="list-style-type: none">• Bilişsel ve ince motor yeterliliği olan hastalar kendi kendine uygulayabilir• Artan özerklik yaşam kalitesini iyileştirir• Küçük infüzyon hacimleri ile kademeli emilim ve kararlı IgG seviyeleri sağlanır• Venöz erişim gerekmez• En sık yan etkiler infüzyon bölgesinde lokalize olur, sistemik yan etkiler azdır
Dezavantajlar	<ul style="list-style-type: none">• Venöz yol gereksinimi• Deneyimli uygulayıcı personel gereksinimi• Zirve ve çukur düzeyler etkinlik ve güvenliği etkileyebilir• Sistemik yan etkiler	<ul style="list-style-type: none">• Daha sık infüzyon ve çoklu SC infüzyon bölgeleri gerektirir• Hasta kendi tatbik ettiğinden hasta izleme eksikliği olabilir• Hasta uyumu azalabilir• Lokal reaksiyonlar

SCİG ürünleri halen kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati için de onaylanan subkutan immünoglobulin ürünü hariç, yalnızca primer immün yetmezliğin tedavisi için onay almıştır.

Primer immün yetmezliklerde immünoglobulin uygulama yolu hasta özellikleri ve hasta tercihi göz önüne alınarak planlanmalıdır. Hastanın tıbbi öyküsü ve komorbiditeleri, yaşı, ev ortamı, önceki immünoglobulin kullanım süreci, hastanın kendi kendine uygulamayı başarıyla nasıl gerçekleştireceğini öğrenme ve dozaj rejimlerine uyma yeteneği değerlendirilmelidir.

Bazı immünoglobulin ürünleri tek bir uygulama yolu için uygun (SC- rekombinant insan hyaluronidazı içeren subkutan immünoglobulin) iken, diğerleri birden fazla uygulama yolu için (SC ve İV) onaylanmış olabilir. Subkutan immünoglobulin    yolla uygulanabilir;

1. İnfüzyon ile uygulama (infüzyon pompaları ile)
2. Hızlı itme (rapid-push) yöntemi (enjektör ve kelebek iğnesi ile)
3. Hyaluronidaz aracılı SCIG (Hyaluronidase-facilitated SCIG - fSCIG)

SCIG hasta ihtiya ına göre iki haftada bir, haftalık ve hatta günlük olarak uygulanabilmektedir. Imm noglobulin subkutan verildiğinde subkutan alandan lenfatik sisteme, takiben torasik kanaldan dolaşım sistemine geçmektedir. SCIG uygulamasına özgü bu emilim işlemi, immünoglobulinin biyolojik kullanılabilirliğini İVİG'e göre %30-%35 azaltmaktadır. İVİG ile karşılaştırıldığında tepe konsantrasyonu daha düşük olmakta ancak serum IgG seviyelerinin intravenöz uygulamaya göre daha az dalgalanması sağlanmakta ve kararlı sabit düzey elde edilmektedir.

Dünyada SCIG  r nleri ticari olarak %10-%20 konsantrasyonda bulunmaktadır. Bazı hastalarda % 10'luk ürün daha iyi tolere edilebilse de, infüzyona ihtiyaç duyulan ürün hacminin fazla olması daha fazla subkutan infüzyon bölgesi ve daha sık uygulama anlamına gelmektedir. Her bölge için infüzyon volum ve hızı planlaması yapılırken hastanın özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. İntravenöz yoldan subkutan uygulamaya geçen hastalarda ilk SCIG dozu, genellikle son İVİG dozundan 7 ila 10 gün sonra verilir. Imm noglobulin replasman tedavisine yeni başlanan hastalar için ise iki yaklaşım önerilmiştir. Birincisi, tek bir

İVİG infüzyonu (1 g/kg) ve ardından haftalık SCIG dozları (100 mg/kg/hafta) vermektir. Alternatif yöntem ise 5 gün boyunca günlük 100 mg/kg/doz SCIG ve ardından haftalık uygulamaya geçmektir.

Hyaluronidaz aracılı SCIG (Hyaluronidase-facilitated SCIG - fSCIG): Subkutan alana immünglobülinde önce rekombinant insan hyaluronidazı enjekte edilmekte, böylece dokudaki hyaluronan yıkılarak, daha fazla volümde immünglobulin uygulanması sağlanmaktadır. Hyaluronidaz aktivitesi birkaç saat içinde kaybolmakta ve fibroblastlar hızla yeniden hyaluronik asidi oluşturmaktadır. Dokular 24 - 48 saat içinde normale dönmektedir. Bu SCIG türü İVİG ile eşdeğer biyoyararlanıma sahiptir ve doz İVİG ile benzedir. Sistemik yan etkiler İVİG infüzyonlarına göre daha azdır, ancak hyaluronidaz içermeyen SCIG'den daha fazladır. Hafif lokal yan etkiler de siktir ancak sürekli kullanımla azalır.

Sonuç:

Primer immün yetmezliklerde immünglobulin kullanımının amacı, kısa vadede enfeksiyon sıklık ve şiddetini azaltmak iken uzun vadede tekrarlayan enfeksiyonların yol açacağı organ hasarlarını ve komplikasyonları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi ve uygulama yolu belirlenirken hastanın özellikleri göz önüne alınarak doz, aralık ve ürün seçimi yapılmalı, tedavinin bireysel olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
2. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11: 532-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834c22da.

3. Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. *Am J Manag Care*. 2019; 25 (6 Suppl): S98-S104.
4. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, Wasserman RL, Baggish JS, Saunders R, Grimbacher B. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2012; 169: 172-81.
5. Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2016; 37: 426-431.
6. Shapiro RS. Why I use subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *J Clin Immunol*. 2013; 33 Suppl 2: S95-8.
7. Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics*. 2012; 6: 277-87. doi: 10.2147/BTT.S25188.
8. Wasserman RL. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2017; 9: 1035-1050. doi: 10.2217/imt-2017-0092.
9. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179: 146-60. doi: 10.1111/cei.12485.