

Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby

Iva Šutová, Zita Chovancová, Jiří Litzman

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

Souhrn

Imunoglobulinové preparáty jsou plazmatické deriváty obsahující protilátky ve třídě IgG proti širokému spektru antigenů. Jsou podávány intravenózně nebo subkutánně v indikacích substitučních nebo imunomodulačních. Jejich podávání však s sebou také nese riziko nežádoucích reakcí, mezi které patří zejména třesavka, horečka, bolesti hlavy, nauzea, malátnost, bolest svalů, ale i závažnější systémové reakce. Až 1/3 těchto reakcí vzniká v průběhu první aplikace a jejich četnost a tíže závisí na dávce, rychlosti aplikace, způsobu podávání, ale také na komorbiditách léčeného pacienta. Důležitým rizikovým faktorem pro vznik nežádoucích účinků v průběhu aplikace imunoglobulinového preparátu je zejména akutní infekce. Léčba nežádoucích reakcí je obvykle symptomatická.

Klíčová slova: anafylaxe – intravenózní imunoglobuliny – nežádoucí reakce – subkutánní imunoglobuliny

Adverse effects of immunoglobulin therapy

Summary

Immunoglobulin products contain specific antibodies in IgG class which are directed against wide range of pathogens. These products are obtained from plasma of healthy donors. Immunoglobulin derivatives can be administered by intravenous or subcutaneous route in substitution or immunomodulation indications. The administration can be accompanied by a risk of adverse events. The most common are pyretic reactions, chills, headache, nausea, malaise and muscle pain, nevertheless also severe systemic reactions can occur. Almost one third of the reactions appear during the first administration. The number and severity of reactions depends on administered dose, speed and the application way. Pre-existing comorbidities of the patients and presence of acute infection are also an important risk factors for adverse reactions. Therapy of side effects is mostly symptomatic.

Key words: adverse events – anaphylaxis – intravenous immunoglobulins – subcutaneous immunoglobulins

Úvod

Imunoglobuliny k terapeutickému použití představují gamaglobulinovou frakci plazmy, která obsahuje polyklonální protilátky ve třídě IgG namířené proti širokému spektru infekčních agens a dalších antigenů, se kterými se běžná populace dostává do kontaktu. Imunoglobulinový preparát byl v rámci substitučního podání poprvé aplikován subkutánně v 50. letech minulého století agamaglobulinemickému chlapci, který trpěl na recidivující závažné pneumokokové infekce [1], postupně se ale přešlo na podávání intramuskulární. V 80. letech minulého století se rozšířily imunoglobulinové preparáty pro intravenózní použití. Následně byl objeven také jejich imunomodulační potenciál [2], který byl objeven spíše náhodně při léčbě agamaglobulinemika se současnou trombocytopenií [3]. V dnešní době je tato léčba používána jak v indikaci substituční k prevenci infekčních komplikací u pacientů s primárními i sekundárními protilátkovými imunodeficiencemi, tak v indikaci imunomodulační u některých autoimunitních a inflamatorních onemocněních (tab. 1) [4].

Lidské polyvalentní imunoglobulinové deriváty se získávají z plazmy přibližně 3 000–10 000 dárců [5], aby byla zajištěna dostatečná diverzita obsažených protilátek [6]. Výsledný produkt vzniká purifikací, stabilizací a virovou inaktivací. Imunoglobulinové preparáty obsahují 95–98 % intaktního IgG, v menší míře jsou zastoupeny také další plazmatické proteiny, přičemž koncentrace IgA a IgM imunoglobulinů by měla být minimální [7]. Mechanismus imunomodulační imunoglobulinové léčby je komplexní. Zahrnuje ovlivnění exprese a funkce Fc receptorů, zasahuje do aktivace komplementového a cytokinového systému, regulace buněčného růstu a podílí se na aktivaci, diferenciaci a efektorové funkci dendritických buněk, T-lymfocytů a B-lymfocytů [8].

Imunoglobulinové preparáty jsou pacientům podávány buď intravenózně, nebo subkutánně [9]. Dávkování těchto preparátů se liší v závislosti na indikaci a způsobu jejich podávání. Při substituční léčbě se v rámci intravenózní aplikace (IntraVenous ImmunoGlobulin – IVIG) podává 0,3–0,8 g/kg imunoglobulinového preparátu o 5–12% koncentraci IgG každé 2–4 týdny [9,10]; v rámci

subkutánní aplikace (SubCutaneous ImmunoGlobulin – SCIG) se aplikuje 0,05–0,2 g/kg imunoglobulinového preparátu o 10–20% koncentraci IgG 1–2krát týdně [11]. K docílení imunomodulačního či protizánětlivého efektu je třeba vyšších dávek, jednotlivá dávka pak dosahuje až 2 g/kg/den a je podávána buď v jednotlivé dávce, nebo po dobu 2–5 dní v měsíci [2–5].

Podobně jako u jiných léčebných přípravků, také podávání imunoglobulinových preparátů může být doprovázeno celou řadou nežádoucích účinků, které se liší podle způsobu aplikace a podané dávky. Tyto reakce mohou vznikat v důsledku faktorů na straně pacienta nebo na straně použitého preparátu [12]. Nežádoucí reakce po aplikaci imunoglobulinů můžeme dělit podle rozsahu (systémové a lokální), podle doby jejich rozvoje (časné, opožděné a pozdní) nebo podle závažnosti (lehké, středně těžké a těžké). Výše uvedené dělení však není striktní, jednotlivé nežádoucí reakce se mezi sebou mohou prolínat.

Nežádoucí reakce po podání intravenózních imunoglobulinů

Nejčastějšími komplikacemi intravenózní imunoglobulinové léčby jsou systémové reakce, které mohou postihovat jeden nebo více orgánových systémů, zatímco lokální nežádoucí účinky v místě aplikace se při intravenózním podávání vyskytují poměrně vzácně [13]. Publikované incidence nežádoucích reakcí se značně liší (1–81 % pacientů nebo infuzí), nejčastěji je udáváno, že se vyskytují u 20–40 % léčených pacientů nebo při 5–15 % z celkového množství podaných infuzí, přičemž převažují systémové reakce lehkého průběhu [14–18].

Na rozvoj nežádoucích reakcí u pacientů mají vliv rizikové faktory buď ze strany pacienta, nebo použitého preparátu. Patogeneticky se na rozvoji nežádoucích účinků podílí tvorba imunokomplexů, aktivace komplementového systému imunoglobulinovými agregáty, velká bakteriální antigenní nálož u pacienta nebo přítomnost vazoaktivních substancí jako kontaminant imunoglobulinových preparátů [7]. Bylo prokázáno, že četnost vedlejších účinků imunoglobulinové terapie přímo úměrně závisí na rychlosti a dávce infuze IVIG [19]. U pacientů lé-

čených imunomodulačními dávkami IVIG jsou mnohem častěji než u pacientů s primárními imunodeficiencemi vidány komplikace charakteru akutního renálního selhání, neurodegenerativních příhod, tromboembolických (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hluboká žilní trombóza, plicní embolizace) či hemolytických komplikací v důsledku přítomnosti izohemaglutininů [20,21]. Nežádoucí reakce se častěji vyskytují také u preparátů starší generace, preparátů s vyšším obsahem kontaminujících látek či při změně preparátu IVIG [7]. Nejvíce nežádoucích reakcí je pozorováno při zahajování infuzní terapie, nebo uplynul-li delší interval od poslední aplikace [13]. Přítomnost interkurentní infekce je nezanedbatelným rizikovým faktorem díky vysoké antigenní náloži, se kterou se musí organismus vypořádat [22]. Vznik nežádoucích reakcí potencují také preexistující orgánová onemocnění, hyperviskózní stavy, terapie estrogeny nebo vyšší věk pacientů (tab. 2).

Nežádoucí reakce po podání intravenózních imunoglobulinů můžeme dělit dle rozsahu, doby nástupu obtíží nebo závažnosti klinických projevů. Časné systémové

Tab. 2. Rizikové faktory nežádoucích reakcí ze strany pacienta. Upraveno podle [4]

kardiovaskulární onemocnění
diabetes mellitus
hyperlipidemie
hypertenze
předěslá nebo akutní trombóza
kouření
léčba estrogeny
dehydratace
věk > 65 let
imobilita
paraproteinemie
hyperviskozita

Tab. 1. Terapeutické indikace imunoglobulinové léčby dle americké asociace US Food and Drug Administration (FDA). Upraveno podle [4]

substituční léčba	primární imunodeficiency s porušenou tvorbou protilátek
	prevence bakteriálních infekcí u pacientů s hypogamaglobulinemií a chronickou B-lymfocytární leukemií, u kterých selhala léčba profylaktickými antibiotiky
	prevence infekcí, pneumonie a akutní GVHD u pacientů po transplantaci kostní dřeně
	redukce vážných bakteriálních infekcí u dětí s infekcí HIV
imunomodulační léčba	zvýšení počtu trombocytů jako prevence krvácení u pacientů s ITP
	prevence rozvoje arteriálních aneurysmat u pacientů s Kawasakiho chorobou
	léčba CIDP a MMN

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie/Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy **GVHD** – graft-versus-host-disease **HIV** – virus lidské imunitní nedostatečnosti/Human Immunodeficiency Virus **ITP** – imunitní trombocytopenická purpura **MMN** – multifokální motorická neuropatie

reakce tvoří až 60 % všech nežádoucích reakcí [17,18,23–25]. Objevují se do 6 hod od aplikace IVIG a jejich průběh je většinou mírný. Naproti tomu závažné časné systémové reakce typu anafylaxe jsou vidány jen vzácně. Opožděné reakce vznikají v rozmezí od 6 hod do 1 týdne po aplikaci a představují až 40 % vedlejších reakcí. Necelé 1 % tvoří reakce pozdní, které se objevují za více než týden od aplikace IVIG (tab. 3) [13]. Podle závažnosti klasifikujeme systémové reakce na lehké, středně těžké a těžké [23]. Lehké nežádoucí reakce se vyskytují u 5–25 % pacientů, velmi často doprovází zahajování IVIG terapie. Mezi nejčastější z nich patří pyretické reakce (zvýšená teplota, zimnice, třesavka), které se mnohem častěji objevují při intravenózním než subkutánním podání a dochází k nim v závislosti na použitém preparátu v 7–21 % případů [4,26]. Mezi další lehké nežádoucí reakce patří bolesti hlavy, svalů a kloubů, únava, malátnost, zvracení a svalové křeče [7,23].

Středně těžké reakce zahrnují symptomy výše uvedené, probíhají však intenzivněji a mnohdy vyžadují přerušení probíhající infuze. Za vzácné závažné nežádoucí účinky (u méně než 1 % pacientů) je považován rozvoj anafylaxe s urtikárií, bolest na hrudi, dušnost se spastickými poslechovémi fenomény, anxieta a kolaps oběhového systému. Obvykle se objevuje krátce po začátku podávání infuze, a to zejména u pacientů, kteří jsou schopni tvořit autoprotilátky (např. protilátky proti IgA, tzv. anti-IgA protilátky) [13]. Anafylaktoidní reakce, která je způsobena non-IgE mechanismy, se objevuje zpravidla do několika hodin od zahájení infuze a podobně jako anafylaxe s sebou nese potenciální riziko ohrožení života [13].

Lokální nežádoucí účinky v místě aplikace charakteru bolesti, krvácení nebo tvorby hematomu se při intravenózním podávání vyskytují vzácně [13].

Nežádoucí reakce po podání subkutánních imunoglobulinů

Nejčastější komplikací subkutánního způsobu podávání imunoglobulinové terapie jsou reakce lokální. Až u 75 % pacientů se vyskytuje bolestivost, zarudnutí, otok a zduření v místě aplikace subkutánního preparátu, tyto příznaky většinou do 48 hod spontánně odezní [27]. Frekvence výskytu nežádoucích reakcí závisí na zvoleném místě aplikace, na délce podávání infuze a také na použitém objemu a koncentraci subkutánního preparátu.

Systémové reakce po subkutánním podávání vznikají ve srovnání s intravenózní aplikací imunoglobulinových preparátů vzácněji a mají mírnější průběh [28,29]. Počet systémových nežádoucích účinků při léčbě subkutánními imunoglobuliny se dle studie Gardulfa et al blíží 1 % (za systémovou reakci je považována jakákoli celková reakce, např. i bolest hlavy) [30]. Infuze hyalouronidázou facilitovaného SCIG s sebou nese díky schopnosti absorbovat větší objem preparátu více rizik pro vznik systémových komplikací než klasická terapie SCIG [26]. Mezi nejčastější systémové projevy patří nauzea, horečka a průjem [31]. Vzácněji byly pozorovány i trombotické a hemolytické reakce, obvykle v souvislosti s vyššími dávkami SCIG [26]. Anafylaktická reakce jako komplikace subkutánní léčby dosud popsána nebyla [32,33].

Blíže charakteristika některých vybraných nežádoucích reakcí

Pozitivita protilátek anti-IgA

Systémové reakce po aplikaci krevního nebo plazmatického derivátu patří mezi možné komplikace u některých pacientů s velmi nízkými hladinami IgA. Na jednu stranu jsou tyto reakce dávány do souvislosti s přítomností IgG nebo IgE anti-IgA protilátek [35,36], na druhou stranu jiné studie tuto patogenetickou souvislost neprokázaly [37,38]. Na rozvoji nežádoucích reakcí se může u pacientů s anti-IgA protilátkami podílet jejich specifita, množství IgA v gamaglobulinovém preparátu a také způsob podávání. Ukázalo se, že přítomnost IgG anti-IgA protilátek může způsobit reakci podobnou sérové nemoci [34]. Anafylaxe se častěji objevuje u pacientů s hypogamaglobulinemií zapříčiněnou deficitem v syntéze gamaglobulinů než u pacientů se ztrátami imunoglobulinů ledvinami či gastrointestinálním traktem. U X-vázané (Brutonovy) agamaglobulinemie (XLA) je anafylaxe raritní záležitostí vzhledem k chybějící schopnosti tvorby IgE i IgG anti-IgA protilátek. Nepřítomnost IgA v séru anebo předešlá anafylaxe však nejsou kontraindikací k podávání IVIG, je ale vhodné používat preparáty s velmi nízkým obsahem IgA. Všechny imunoglobulinové preparáty však obsahují v různém zastoupení malé množství IgA a jsou obvykle dobře tolerovány [39]. Role anti-IgA autoprotilátek v rozvoji anafylaxe u IgA deficitních pacientů tedy zatím není zcela objasněna a zůstává kontroverzní [40].

Tab. 3. Dělení nejčastějších nežádoucích účinků po podání intravenózních imunoglobulinových preparátů dle rozsahu a doby jejich rozvoje. Upraveno podle [13]

systémové	časné	třesavka, horečka, bolesti hlavy, nauzea, malátnost a bolest svalů, anafylaxe
	opožděné	přetrvávající bolest hlavy, aseptická meningitida, renální selhání, tromboembolické příhody, hemolýza
	pozdní	tromboembolické příhody, TRALI, nekrotizující enterokolitida, ileitida, ekzém, alopecie, erythema multiforme, dyshidróza, SDRIFE
lokální		bolest, krvácení, tvorba hematomu v místě aplikace

SDRIFE – symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém/Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema
TRALI – transfúzí vyvolané plicní postižení/Transfusion-Related Acute Lung Injury

Renální postižení

Aplikace vysokých dávek IVIG zvyšuje riziko vzniku renálních komplikací, které nastávají obvykle během 7 dní od infuze na podkladě akutní tubulární nekrózy. Rizikovou populací jsou pacienti s diabetem a preexistující renální insuficiencí, zvláště obsahoval-li preparát jako stabilizátor sacharózu [41].

Aseptická meningitida

První případ aseptické meningitidy byl popsán v roce 1988 [42]. Symptomy se rozvíjí obvykle do 24 hod od zahájení terapie a trvají po dobu 3–5 dní. Projevují se bolestmi hlavy, meningeálními příznaky, fotofobií a méně často horečkou. Lumbální punkce prokazuje elevaci IgG a pleocytózu. Rizikovým faktorem pro vznik aseptické meningitidy je migréna [43] a vysokodávkovaná IVIG terapie [17].

Kardiovaskulární komplikace

Do skupiny kardiovaskulárních komplikací je řazena myokardiální ischemie a tromboembolické příhody, zejména hluboká žilní trombóza, okluze v. centralis retinae, plicní embolizace a mozkový infarkt [16]. Rizikovým faktorem je zvýšená krevní viskozita, která je běžně přítomna při dehydrataci. IVIG sám o sobě obsahuje velké množství proteinů a jeho prokoagulační potenciál může být zvýrazněn obsahem prokoagulačních faktorů jako kontaminant IVIG [44,45]. Predisponujícím faktorem je řada preexistujících onemocnění – diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertenze, ateroskleróza, kardiální onemocnění nebo periferní vaskulární onemocnění.

Riziko přenosu infekčních onemocnění

V minulosti, na rozdíl od současné doby, docházelo v důsledku aplikace imunoglobulinových preparátů k přenosu viru hepatitidy C (HCV). Virus HCV byl objeven koncem 80. let 20. století. A v následujících letech propukla epidemie virové hepatitidy C, která byla způsobena přenosem HCV viru imunoglobulinovým preparátem pro intravenózní použití v důsledku selhání postupů virové inaktivace při výrobním procesu. Četnost výskytu HCV infekce byla tehdy poměrně vysoká. Multicentrické studie, ve které byl zkoumán soubor 1 243 pacientů s primárními imunodeficiencemi léčenými různými imunoglobulinovými preparáty [46], udala u léčených pacientů 8,3% incidenci HCV infekce (u 6 % pacientů byla prokázána pozitivita RNA HCV, 40 % nemocných mělo rychlou progresi stavu, 30 % bylo asymptomatických a u 10 % došlo ke spontánnímu vymizení viru HCV). Horší prognózu měli pacienti s diagnózou CVID než s diagnózou XLA. Epidemie přenosu tohoto virového onemocnění vedly k posílení metod virové inaktivace zařazením dalších kroků inaktivačního procesu do výroby těchto preparátů, čímž byla v roce 1994 obnovena virová bezpečnost [4], která přetrvává dodnes. Případy přenosu hepatitidy B [46] nebo HIV infekce ve spojení s IVIG terapií nebyly v literatuře dosud zaznamenány [7] a podobně nebyl popsán ani přenos degenerativního onemocnění mozku způsobeného priony [47].

Terapeutické zvládnutí nežádoucích účinků

Lokální nežádoucí účinky obvykle samovolně odezní po přerušení infuzní terapie. Při lehkých celkových reakcích obvykle postačuje přerušení infuze na 15–30 min, středně těžké reakce vyžadují zastavení infuze. U těžkých systémových reakcí (zejména v případě rozvoje anafylaxe) je nezbytná intenzivní péče o pacienta včetně podání adrenalinu [51].

Nežádoucím reakcím lze předcházet několika způsoby. Nejjednodušším nefarmakologickým opatřením je důsledná perorální či parenterální hydratace pacienta před podáním, anebo po skončení infuze [13]. Pokud se i přes to objeví nežádoucí účinky, je přistoupeno k prevenci farmakologické, léčba je zvolena podle symptomů pacienta a může být aplikována perorálně či intravenózně. Využívají se léky ze skupiny analgetik-antipyretik (např. paracetamol 500 mg per os nebo kyselina acetylsalicylová 500 mg intravenózně), nesteroidních antiflogistik (např. ibuprofen v dávce 10 mg/kg), antihistaminik 2. generace nebo kortikosteroidních preparátů (např. hydrokortizon v dávce 25–100 mg a prednizon v dávce 5–20 mg u dětí; hydrokortizon 100–200 mg a prednizon 20–40 mg u dospělých) [18]. Mezi další symptomatickou léčbu patří prometazin při nevolnosti a zvracení, diazepam při svalových křečích a antimigrenotika při protrahovaných bolestech hlavy [13].

Snížením rychlosti infuze, navýšením počtu aplikačních míst a jejich střídáním, nebo snížením infundovaného objemu do jednoho aplikačního místa se většinou podaří omezit četnost vzniku nežádoucích reakcí při subkutánním podávání imunoglobulinových preparátů. Nejsou-li tato opatření účinná, je doporučena změna za jiný subkutánní imunoglobulinový preparát [52].

Závěr

Imunoglobulinová terapie nabízí v současnosti široké spektrum využití. Nežádoucí účinky se častěji vyskytují u pacientů v indikacích imunomodulačních, kdy jsou podávány vyšší dávky imunoglobulinů než u pacientů v indikacích substitučních. Intravenózní aplikace s sebou nese riziko vzniku převážně systémových reakcí, při subkutánním podávání převažují reakce lokální. Přestože je většina systémových nežádoucích reakcí lehkého nebo středně těžkého průběhu, mohou nastat i reakce závažné (až charakteru anafylaktického šoku), na jejichž terapeutické zvládnutí musí být ošetřující lékař vždy připraven.

Literatura

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9(6): 722–728.
2. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 737–764, viii. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.004>>.
3. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1(8232): 1228–1231.
4. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>>.

5. Gelfand EW. Critical decisions in selecting an intravenous immunoglobulin product. *J Infus Nurs* 2005; 28(6): 366–374.
6. Simon HU, Späth PJ. IVIG – mechanisms of action. *Allergy* 2003; 58(7): 543–552.
7. Ballou M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 2007; 38(1–3): 122–132.
8. Negi VS, Elluru S, Sibéril S et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27(3): 233–245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9088-9>>.
9. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 413–437. x. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2008.01.008>>.
10. Moore ML, Quinn JM. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2): 114–121; quiz 122–123. 78. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60197-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60197-4)>.
11. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4): 803–819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2008.06.006>>.
12. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH et al. Managing patients with side effects and adverse events to immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(1): 91–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1105131>>.
13. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013; 27(3): 171–178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004>>.
14. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(Suppl 1): S579–83.
15. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* 1999; 21(3): 171–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199921030-00003>>.
16. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4): 241–251.
17. Orbach H, Katz U, Sherer Y et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI.29.3:173>>.
18. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1238–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.033>>.
19. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol* 2014; 23(2): 442–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.015>>.
20. Berard R, Whittemore B, Scuccimarrì R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10(1): 10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-10-10>>.
21. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(1): 210–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.044>>.
22. Pautard B, Hachulla E, Bagot d'Arc M et al. Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children. *Rev Med Interne* 2003; 24(8): 505–513.
23. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM et al. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(2): 247–251.
24. Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dis Child* 2006; 91(8): 651–654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.078733>>.
25. Schroeder HW, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection* 2012; 40(6): 601–611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-012-0323-9>>.
26. Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(6): 426–431.
27. Gardulf A. Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *BioDrugs* 2007; 21(2): 105–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00063030-200721020-00005>>.
28. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(6): 558–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.012>>.
29. Fasth A, Nyström J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr* 2007; 96(10): 1474–1478. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00485.x>>.
30. Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991; 338(8760): 162–166.
31. Vultaggio A, Azzari C, Milito C et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO prospective multicenter study. *Clin Drug Investig* 2015; 35(3): 179–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-015-0270-1>>.
32. Welch MJ, Stiehm ER. Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1983; 3(3): 285–286.
33. Sundin U, Nava S, Hammarström L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998; 112(2): 341–346.
34. de Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and association with severe adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20(1): 77–82.
35. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314(9): 560–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198602273140907>>.
36. Barandun S, Kistler P, Jeunet F et al. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang* 1962; 7: 157–174.
37. Koistinen J, Heikkilä M, Leikola J. Gammaglobulin treatment and anti-IgA antibodies in IgA-deficient patients. *Br Med J* 1978; 2(6142): 923–924.
38. Ferreira A, García Rodríguez MC, Fontán G. Follow-up of anti-IgA antibodies in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Vox Sang* 1989; 56(4): 218–222.
39. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankariou S et al. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993; 13(4): 272–278.
40. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 628–634.
41. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy – United States, 1985–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(24): 518–521.
42. Kato E, Shindo S, Eto Y et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988; 259(22): 3269–3271.
43. Sekul EA, Cuper EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 259–262.
44. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIG: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* 2003; 60(11): 1736–1737.
45. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; 65(1): 30–34.
46. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M et al. European surveillance of immunoglobulin safety – results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002; 104(3): 231–236.
47. Helbert MR, Bangs C, Bishop M et al. No evidence of asymptomatic variant CJD infection in immunodeficiency patients treated with UK-sourced immunoglobulin. *Vox Sang* 2016; 110(3): 282–284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/vox.12358>>.
48. Bjørø K, Frøland SS, Yun Z et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331(24): 1607–1611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199412153312402>>.
49. Bressee JS, Mast EE, Coleman PJ et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. *JAMA* 1996; 276(19): 1563–1567.
50. Rossi G, Tucci A, Cariani E et al. Outbreak of hepatitis C virus infection in patients with hematologic disorders treated with intravenous immunoglobulins: different prognosis according to the immune status. *Blood* 1997; 90(3): 1309–1314.
51. Katz U, Achiron A, Sherer Y et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6(4): 257–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.08.011>>.
52. Jolles S, Orange JS, Gardulf A et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179(2): 146–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12485>>.

MUDr. Iva Šutová

✉ iva.sutova@fnusa.cz

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

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 16. 3. 2018

Otištěno s laskavým svolením nakladatelství, šéfredaktora a redakční rady časopisu Alergie. Původně otištěno v časopise Alergie 2018; 20: 123–128.