

Aktuální postavení a používání intravenózních imunoglobulinů nejen v intenzivní medicíně

Průcha Miroslav¹, Zazula Roman², Sedláčková Lenka¹

¹Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK v Praze a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

Protilátky, imunoglobuliny, jsou jedním ze základních kamenů vrozené imunity. Jejich hlavní úlohou je zabezpečení homeostázy – obrana proti infekci, ochrana proti vzniku autoimunitních a nádorových onemocnění. Z poznání fyziologické role protilátek se odvíjela snaha o jejich terapeutické využití, jejímž výsledkem je používání intravenózních imunoglobulinů – IVIG. Mechanismy terapeutického účinku IVIG jsou dva – substituční a imunomodulační. Substituční účinek se uplatňuje v případech primárních imunodeficiencí spojených s poruchou tvorby protilátek. Účinek imunomodulační u onemocnění infekční a autoimunitní etiologie a nádorových chorob. Je podán přehled aktuálního stavu vědomostí o mechanismech účinku působení IVIG, doporučených indikací k jejich klinickému použití i diskutované názorové kontroverze na jejich podání v léčbě sepsy.

Klíčová slova: imunoglobuliny – protilátky – vrozená imunita – IVIG – infekce – autoimunita

Abstract

Current position and use of intravenous immunoglobulins not only in intensive care medicine

Antibodies, or immunoglobulins, are one of the corner stones of innate immunity. Their main role is to maintain homeostasis: defence against infection and prevention of cancer and autoimmune diseases. Identification of the physiological role of antibodies stimulated the efforts to use them in therapy, which resulted in their use as intravenous immunoglobulins i.e. IVIG. There are two mechanisms of the therapeutic effects of IVIG: substitution and immunomodulation. The substitution effect takes place in primary immunodeficiencies which show impairment of antibody forming capacity. Their immunomodulatory properties are effective in autoimmune and tumor diseases. We present an overview of current knowledge of mechanisms of action of IVIG, their recognized indications in clinical practice, as well as their role and the ongoing debate about their benefits in the treatment of sepsis.

Keywords: immunoglobulins – antibodies – innate immunity – IVIG – infection – autoimmunity

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 6, s. 300–306

Úvod

Imunoglobuliny, protilátky, jsou základním kamenem vrozené humorální imunity. Jejich historie sahá do 19. století, kdy Paul Ehrlich poprvé použil tento termín [1]. V průběhu dalších desetiletí se dále prohlubovaly poznatky o tomto nástroji přirozené imunity, a v roce 1972 R. R. Porter společně s G. M. Edelmanem obdrželi Nobelovu cenu za objevení kompletní struktury izotypu imunoglobulinu – IgG. Příprava imunoglobulinů k intravenóznímu podání (IVIG) byla umožněna moderními technologiemi, které izolují IgG z krevní plazmy při zachování jejich biologických vlastností. První i. v. aplikace byla provedena v roce 1980. Imunoglobuliny představují základní nástroj přirozené i získané adaptivní imunity, pokud je posuzujeme

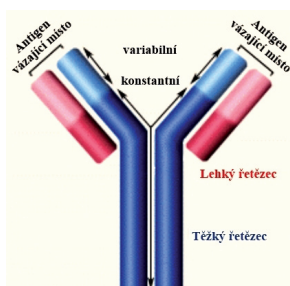
v kontextu jejich produkce na přítomnost nových antigenů v organismu.

Článek předkládá přehled používání IVIG, jak jej v současné době hodnotí a doporučuje FDA (Food and Drug Administration) a národní lékařské odborné autority Austrálie. Uvedená doporučení jsme vybrali pro jejich vysokou odbornou a metodologickou úroveň. K podrobnostem k hodnocení užitečnosti podání IVIG v uvedených indikacích odkazujeme na originální texty, kde jsou rozebrány jednotlivé studie a jejich odborná kompetence. Cílem našeho přehledu není ukázat všechna doporučení odborných společností napříč kontinenty, která se mohou lišit (CIGNA, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology aj). Problematika podání IVIG se řeší v současnosti a bude zcela jistě řešit i v průběhu následujících let cestou randomizovaných klinických studií (www.clinicaltrials.gov). V ČR v současné době neexistuje konsenzuální

doporučení odborných společností k podávání IVIG. Dílčí doporučení byla vydána pro léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění [2].

Struktura a funkce imunoglobulinů

Imunoglobuliny jsou produkovány B lymfocyty. Jsou to látky glykoproteinové povahy. U člověka známe celkem 5 tříd – izotypů imunoglobulinů – označovaných IgG, IgA, IgM, IgE a IgD. IgG obsahuje 4 podtřídy (Ig1–IgG4) a IgA dvě podtřídy (IgA1–IgA2). Každý izotyp Ig je tvořen strukturou rozdílných těžkých a identických lehkých řetězců. Na molekule Ig s charakteristickým tvarem písmene Y (obr. 1) rozeznáváme Fab (fragment, antigen binding) oblasti a Fc (fragment, crystallizable) oblast. Tyto dvě oblasti jsou jedinečné z funkčního hlediska. Zatímco Fab oblasti váží antigen, Fc oblast se váže ke specifickým Fc receptorům, které jsou přítomny na imunokompetentních buňkách – neutrofilech, makrofázích, žírných a NK buňkách. Protílátka se tak dostává do kontaktu s patogenem nebo infikovanou buňkou. Aktivita Fc receptorů následně stimuluje makrofágy a cytotoxické buňky k likvidaci mikrobů. Děje se tak mechanismem fagocytózy nebo cytotoxickým mechanismem, v obou případech s účastí protilátek.



Obr. 1 Molekula Ig

Imunoglobuliny k intravenóznímu podání – IVIG – jsou připravovány z plazmy od několika tisíců dárců. IVIG obsahují kompletní IgG molekuly všech čtyř podtříd – IgG1 až IgG4. Ve většině preparátů je přítomno stopové množství IgA, které může sen-

zibilizovat osoby s deficiencí IgA. U opakovaného podání to pak může vést k alergickým reakcím. Imunoglobuliny také obsahují značné množství proteinů přítomných v plazmě – např. antiidiotypové protilátky proti DNA, proti receptoru buněčné smrti – Fas receptoru, acetylcholinovému receptoru. Kromě toho jsou zde přítomny protilátky proti T buněčnému receptoru (TcR), receptoru vázajícímu protilátku (FcγR), metaloproteináze 9 aj. Zvláštní typ IVIG představuje preparát Pentaglobin, IVIG obohacený o IgM, který se používá v terapii sepse.

Přehled jednotlivých tříd protilátek s popisem jejich biologických vlastností a funkcí uvádí tabulky 1 a 2.

Mechanismy působení IVIG

Substituční efekt

Substituční efekt podání IVIG se uplatňuje u pacientů s primárními imunodeficity a poruchou tvorby protilátek. V roce 2011 byl novelizován seznam primárních imunodeficitů, jejichž počet v současné době dosahuje několika set [3]. IVIG podáváme pouze u onemocnění, která postihují zásadním způsobem tvorbu protilátek. V tomto případě se uplatňuje prostý substituční efekt. Prostřednictvím IVIG jsou dodávány protilátky, které chybí v důsledku úplného nebo částečného deficitu produkce imunoglobulinů.

Imunomodulační efekt

Podrobné mechanismy imunomodulačního působení IVIG dosud nejsou plně objasněny. V experimentálních pracích byly prokázány tyto mechanismy imunomodulačního působení IVIG:

- Inhibice vazby a aktivace komplementu
- Neutralizace autoprotilátek
- Neutralizace superantigenů
- Imunomodulační efekt zprostředkovaný přes Fc receptor
- Suprese produkce cytokinů

Tabulka 1. Imunoglobulinové třídy a podtřídy

Vlastnosti	IgA1	IgA2	IgD	IgG1	IgG2	IgG3
mol . hm (kDa)	160	160	184	146	146	165
Koncentrace v séru – medián g/l	2	0,5	0,03	9	3	1
Biologický poločas (dny)	6	6	3	21	20	7

Tabulka 2. Funkce imunoglobulinů

Vlastnosti	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA
Placentární přestup	–	+++	+	++	±	–
Extravaskulární difuze	±	+++	+++	+++	+++	++
Neutralizace	+	++	++	++	++	++
Opsonizace	–	+++	+	++	+	+
Aktivace komplementu	+++	++	+	+++	–	+

Jedním z nejdůležitějších mechanismů je účinek IVIG zprostředkovaný interakcí IVIG s buněčnými Fc γ receptory (Fc γ R). V experimentu bylo prokázáno, že chybění Fc γ receptorů vede k absenci fagocytózy, ztrátě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách a zabránění produkce prozánětlivých cytokinů. Tento prozánětlivý mechanismus hraje důležitou roli v obraně proti infekci. Vedle prozánětlivého mechanismu účinku mají IVIG významnou protizánětlivou aktivitu opět zprostředkovanou přes Fc γ receptor. Tento efekt se uplatňuje při léčbě autoimunitních zánětlivých onemocnění [4].

Pokud se týká klinického použití IVIG, je jejich potenciální použití značně široké a v jednotlivých zemích se liší doporučení vydaná národními autoritami.

Doporučení k terapeutickému použití IVIG podle FDA a NBA

FDA schválilo používání IVIG u sedmi indikací (tab. 3). Vycházelo přitom z hodnocení Americké akademie pro alergii, astma a imunologii [5].

Zemí, kde je velmi sofistikovaným způsobem zpracováno indikace podání IVIG, je Austrálie.

S rozšířeným spektrem použití IVIG se setkáme v materiálech australského ministerstva zdravotnictví s poslední aktualizací v roce 2011 (National Blood Authority – www.nba.gov.au). V letošním roce na základě těchto odborných doporučení vláda rozhodla o finančním pokrytí nákladů léčby.

V australském modelu jsou indikace rozděleny podle mechanismů účinku – aplikace IVIG s účinkem převážně substitučním a aplikace IVIG s účinkem převážně imunomodulačním.

Studie a důkazy o účinnosti IVIG jsou rozděleny podle EBM do několika kategorií – tabulka 4.

RCT – randomizované kontrolované studie

Do kategorie s prokázaným substitučním efektem léčby jsou zařazeny diagnózy uvedené v tabulce 5.

Imunoglobulinová léčba je indikována u nemocných s X-vázanou agamaglobulinémií, běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID), deficitem podtříd IgG, hyper-IgM syndromem, Wiskottovým-Aldrichovým syndromem a s různými formami kombinovaných T + B imunodeficiencí. Ve všech těchto případech se jedná o léčbu substituční s hlavním efektem IVIG jako ochrany proti infekci. Dávkování vychází z biologického poločasu imunoglobulinů a substituční dávka činí 200–800 mg na kg hmotnosti a měsíc. Cílem je dosažení koncentrace 5–6 g/l. V posledních letech se

Tabulka 3. FDA doporučení pro léčbu IVIG

Onemocnění	Účinek léčby
Primární imunodeficiency a primární protilátkové imunodeficiency	substituce imunoglobulinů u pacientů s primárními imunodeficiency (CVID, SCID, X-vázaná agamaglobulinémie, Wiskott-Aldrich syndrom) spojené s poruchou tvorby protilátek
Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)	zvýšení kriticky nízkého počtu trombocytů k zabránění krvácení nebo u pacientů s ITP podstupujících chirurgický výkon
Kawasakiho syndrom	prevence aneurysma koronárních arterií
B buněčná chronická lymfocytární leukémie	prevence bakteriálních infekcí u pacientů s hypogamaglobulinémií
HIV infekce	u dětských pacientů s HIV infekcí ke snížení frekvence závažných bakteriálních infekcí a četnosti hospitalizace
Transplantace kostní dřeně	u pacientů starších 20 let ke snížení rizika septikémie, intersticiální pneumonie, akutního GVH onemocnění v prvních 100 dnech po transplantaci
Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)	zlepšení nervosvalového postižení, zabránění relapsu onemocnění

Tabulka 4. Klasifikace studií

Kategorie	Studie	Důkazy
1	RCT	jasné důkazy o efektu léčby
2a	několik RCT a/nebo případová studie	důkazy pravděpodobného prospěchu, jsou nutné další studie
2b	několik RCT a/nebo případová studie	nejsou důkazy pravděpodobného efektu, jsou nutné další studie
2c	RCT vysoké kvality s konfliktními výsledky	konfliktní důkazy efektu léčby
3	RCT vysoké kvality	jasné důkazy léčby bez efektu
4a	malé případové studie	nedostatečná data
4b	nejsou studie	

rozšiřuje významným způsobem subkutánní podání, přičemž účinnost je srovnatelná s klasickými IVIG [6]. Podání IVIG není doporučeno u pacientů s deficiencí specifických protilátek.

Ve druhé, početnější skupině onemocnění jsou diagnózy, u kterých je terapeutický efekt dán imunomodulačním působením IVIG – tabulky 6 a 7.

Komentář

Jak je z uvedeného přehledu patrné, podstatnou část diagnóz, kde se využívá imunomodulačního působení IVIG, jsou onemocnění s účastí autoimunitní složky. Mechanismy terapeutického účinku IVIG jsou stále objasněny jen částečně. Některé z nich byly zmíněny v úvodu tohoto článku. Není nadsázkou říci, že imunoglobuliny představují velmi významný prvek vrozené imunity, který se podílí na zachování homeostázy. Jejich funkcí je obrana proti infekci a imunomodulační aktivita při probíhajícím zánětu [7]. Zajímavou podmnožinu imunoglobulinů-protilátek představují tzv. přirozené protilátky, které jsou produkovány B lymfocyty bez antigenní stimulace a jsou obsaženy také v IVIG. Tyto přirozené protilátky představují první obrannou linii proti infekčním agens. Rovněž byla prokázána jejich role v nádorovém dohledu, protizánětlivém působení a ochraně proti autoimunitním onemocněním [8]. Protizánětlivé

působení a ochrana proti vzniku autoimunitních onemocnění je zprostředkována interakcemi IVIG s imunokompetentními buňkami – zvláště populací antigen prezentujících buněk, dendritických buněk a T lymfocytů [9, 10, 11]. Ve zcela recentní studii na modelu transgenních myší autoři prokázali, že protizánětlivý účinek IVIG spočívá ve zvýšené produkci IL-33 a IL-4 s následným ovlivněním exprese FcγRIIB receptoru. Výsledkem je potlačení autoprotilátkami zprostředkovaného zánětu [12]. Jde tedy o ovlivnění zánětu cestou Th2 imunitní odpovědi, což přináší zajímavé konsekvence do oblasti imunomodulačního působení IVIG u sepse.

Z hlediska mechanismů imunomodulačního působení hraje zásadní roli receptor pro Fc oblast IgG. V současnosti známe u člověka tři typy Fcγ receptorů – FcγRIII(CD16), FcγRII(CD32) a FcγRI(CD64). Tyto receptory jsou exprimovány na imunokompetentních buňkách a jsou dnes považovány za jednoho z nejdůležitějších regulátorů imunitní odpovědi. Z hlediska imunitních regulací je z uvedené skupiny dominantní FcγRII. Byly nalezeny různé formy FcγRII receptoru s rozdílnými funkcemi – FcγRIIA, FcγRIIB a FcγRIIC, z nichž jediným inhibičně působícím receptorem je FcγRIIB. Tato imunomodulační funkce se uplatňuje v případě infekcí, stejně jako v případě zánětlivých autoimu-

Tabulka 5. Onemocnění s podáním IVIG a substitučním efektem

Kategorie 2a
Získaná hypogamaglobulinémie v důsledku hematologických onemocnění – CLL, MM, NHL nebo po transplantaci kostní dřeně
Primární imunodeficeience s poruchou tvorby protilátek

Tabulka 6. Onemocnění s prokázaným modulačním efektem léčby IVIG

Kategorie 1
Chronická zánětlivá demyelinizací polyneuropatie
Guillan-Barré syndrom
Kawasakiho onemocnění
Multifokální motorická neuropatie
Myasthenia gravis
Kategorie 2a
Idiopatická trombocytopenická purpura dospělých včetně získané u HIV infekce
Zánětlivé myopatie (PM, DM, IBM)
Lambert-Eaton myastenický syndrom
Neonatální hemochromatóza
Stiff person syndrom

Tabulka 7. Onemocnění se zkoumáním efektu léčby IVIG

Kategorie 1
Transplantace ledvin
Pretransplantačně: pacientům, kde specifické protilátky dárce nebo protilátky proti krevním skupinám brání transplantaci
Posttransplantačně: při léčbě akutní rejekce, která je steroid rezistentní nebo k prevenci nebo léčbě rejekce, kde jsou ostatní způsoby terapie kontraindikovány
Kategorie 2a
Akutní diseminovaná encefalomyelitida
ANCA pozitivní systémová nekrotizující vaskulitida
Pemfigoid
Pemfigus vulgaris
Roztroušená skleróza
Kategorie 2c
IgM paraproteinemická neuropatie
Stav po alogenní transplantaci kostní dřeně
Kategorie 4 a 4a
Autoimunitní hemolytická anémie
Bulózní pemfigoid
Evansův syndrom
Hemofagocytující syndrom
Opsoclonus myoclonus ataxia
Toxický šokový syndrom
Stevens-Johnsonův syndrom

nitních onemocnění. V případě infekce vazba mezi protilátkou IgG vázanou na patogenu a aktivovaným Fc γ receptorem vede k odstranění patogenu mechanismem ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity). Fc γ receptory se také účastní v neutralizaci toxinů vazbou s IgG protilátkou. U infekčních onemocnění jsou důkazy, že Fc γ RIIb ovlivňuje nejen clearance patogenů, ale také intenzitu zánětlivé odpovědi, respektive přechod od kontroly infekce k nekontrolovanému SIRS a septickému šoku [13].

V případě autoimunitních onemocnění se používají IVIG ve vysokých dávkách. Předpokládá se jejich působení prostřednictvím neutralizace patogenních autoprotilátek anti-idiotypovými protilátkami, ovlivněním produkce cytokinů nebo neutralizací C3a C5a složek komplementu. Ukázalo se však, že Fc receptor samotný má stejně důležitou roli, protože jeho nepřítomnost blokuje účinek IVIG při léčbě ITP nebo jiných autoimunitních onemocnění [14]. Recentní studie prokázala efekt IVIG na produkci IL-17 ovlivněním intracelulárních signálů. IL-17 hraje významnou roli při vzniku autoimunitních onemocnění [15].

Dávkování IVIG

Z hlediska doporučené terapeutické dávky rozlišujeme několik skupin onemocnění. V případě podání IVIG u pacientů s primárními imunodeficity dávka vychází z biologického poločasu IgG. Jde o dávku substituční, která se pohybuje u individuálních pacientů v rozmezí 300–800 mg/kg a měsíc. Doporučuje se dosažení koncentrace 5–6 g/l, při které byl prokázán pokles infekčních komplikací.

U onemocnění s autoimunitní etiologií se podává imunomodulační/imunosupresivní dávka. V podrobnostech se může lišit, ale základní imunomodulační/imunosupresivní dávka jsou 2 g/kg podané ve 2–5 rozdělených dávkách (při kontinuálním způsobu podání – dnech) s eventuálním opakováním v dávce 1 g/kg v dalších měsících.

Nežádoucí účinky při podání IVIG

Podání IVIG může způsobit nežádoucí vedlejší účinky, které souvisí jednak s přítomností IgA agregátů v podaných preparátech, eventuálně se na nich mohou podílet jiné látky obsažené v IVIG. Přibližně u 30 % pacientů, kteří dostanou IVIG, se vyvinou vedlejší reakce po jejich podání – horečka, zimnice, bolesti hlavy, bolesti beder. Tyto obtíže jsou různé intenzity a různé doby trvání. Je proto zbytečné paušální podání profylaxe těchto reakcí u všech pacientů, ale pro podání se rozhodujeme na základě anamnézy a individuální zkušenosti s konkrétním pacientem. Doporučena jsou nesteroidní antiflogistika nebo antihistaminikum před podáním in-

fuze IVIG. Další možností je podání menšího bolusu kortikosteroidů.

U onemocnění, kde se využívá potenciál substituční terapie IVIG, je mechanismus působení prostý – nahrazení nedostatku produkovaných protilátek B lymfocyty. Zvláštním příkladem onemocnění, kde se prolíná efekt substituční a imunomodulační, je sepse. Vzhledem k rozdílným názorům na použití IVIG v léčbě sepse předkládáme podrobnější rozbor této problematiky.

Mechanismy účinků IVIG v procesu infekce

- Substituční a inaktivační – neutralizace endotoxinů a exotoxinů, zvýšení clearance endotoxinu, redukce adherence bakterií, jejich migrace a invazivnosti.
- Imunomodulační – stimulace leukocytů a baktericidie, zvýšení oxidativního vzplanutí při použití 7S-IVIG nebo intaktního IgG, redukce endotoxinem indukovaného oxidativního vzplanutí při použití 5S-IVIG nebo Fab IgG fragmentu a IgM, zvýšení opsonizační aktivity séra.
- Imunomodulační efekt na produkci cytokinů – snížení produkce prozánětlivých mediátorů, zvýšení produkce protizánětlivých mediátorů, neutralizace cytokinů anti-cytokinovými protilátkami.

V nedávné době byly prezentovány tři metaanalýzy k podání IVIG u pacientů se sepsí. Metaanalýza Lauplanda [16] hodnotila 14 randomizovaných klinických studií z let 1988–2006. Ve studiích byli zařazeni pacienti s těžkou sepsí nebo septickým šokem, a byl testován efekt IVIG na mortalitu. Metaanalýza prokázala významnou redukci mortality u pacientů, kteří dostali IVIG (odds ratio 0,66; 95% CI 0,53–0,83, $p < 0,0005$). Větší terapeutický efekt byl zaznamenán u studií s menší metodologickou kvalitou a ve studiích s vyšší podanou dávkou IVIG. Turgeon et al. [17] hodnotili publikované práce od roku 1996 do roku 2006. Ze 4 096 studií bylo vybráno 20 s 2 621 pacienty. Byl prokázán příznivý efekt podání IVIG na mortalitu pacientů (RR ratio 0,74, 95% CI 0,62–0,89, $p = 0,001$). Metaanalýza Kreymanna prokázala rovněž příznivý efekt podání IVIG u dospělých pacientů (RR 0,79; CI 0,69–0,90 $p < 0,0003$), stejně jako v populaci dětí a novorozenců (RR 0,56; 95% CI 0,42–0,74, $p < 0,0001$) [18]. Naproti tomu v ložském roce prezentované výsledky multicentrické studie nepodpořily benefit podání IVIG u novorozenců [19].

V populaci dospělých multicentrická studie SBTIS (Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis) neprokázala pozitivní účinek podání IVIG na mortalitu v dávce 0,9 g/kg hmotnosti [20].

Jsou přesto pracoviště, kde podávají IVIG rutinně. Italská studie prokazuje benefit podání IVIG obsahující IgM v časně fázi těžké sepse a septického šoku [21], Rankinova studie obhájí příznivý efekt IVIG u pacientů po kardiochirurgickém výkonu [22].

V obou studiích se jedná spíše o imunomodulační efekt IVIG, ne substituční.

Zvláštní skupinu infekčních onemocnění, respektive sepse, představuje streptokokový a stafylokokový septický šok a nekrotizující stafylokoková plicní infekce s průkazem Panton-Valentinova leukocidinu. U těchto pacientů se doporučuje podání 1–2 g/kg hmotnosti po dobu 3 dnů. Je nutné zmínit, že experimentálně se prokázal nižší efekt polyklonálních imunoglobulinů na inhibici stafylokokového superantigenu ve srovnání se streptokokovým [23]. Doporučuje se proto podání vyšší dávky v případě stafylokokového septického šoku. Neexistují velké randomizované studie, nicméně jednotlivé kazuistiky dokazují užitečnost léčby IVIG [24].

V poslední době se opět významným způsobem diskutuje o otázce srovnání účinnosti preparátů obohaceného o IgM (Pentaglobin). Podle některých studií je tento způsob terapie účinnější ve srovnání s použitím klasických polyvalentních IgG preparátů. Zajímavý výsledek k tomuto tématu nabídla experimentální studie se srovnáním IVIG, kde byly selektivně vyřazeny protilátky izotypu IgG nebo naopak IgM. Vyšší mortalita byla ve skupině zvířat, kde byly selektivně vyřazeny protilátky izotypu IgG [25].

Jak je vidět z uvedeného přehledu, existuje rozpor mezi výsledky jednotlivých studií, i mezi závěry provedených metaanalýz a aktuálním doporučením expertů pro léčbu sepse. V posledních doporučeních „Surviving Sepsis Campaigne“ (www.survivingsepsis.org) není podání IVIG doporučeno v léčbě sepse a septického šoku.

Osobní přístup autorů je následující: za racionální indikaci pro podání IVIG považujeme zjištění hypogamaglobulinémie u pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem. Z osobních zkušeností autorů s léčbou pacientů s primárními imunodeficity vyplývá, že kritickou hodnotou IgG, při které se objevují závažné infekční komplikace, je hodnota nižší než 4 g/l. Důležitým aspektem podání IVIG je cílová skupina pacientů. Bude se lišit strategie podání u pacientů po akutním chirurgickém výkonu nebo pacientů dlouhodobě ležících na jednotkách intenzivní péče s prokázaným imunodeficitem v buněčné a protilátkové imunitě. Z praktického hlediska je důležité posouzení dostatečné dávky podaných IVIG. U pacientů v sepsi je snížena jednak produkce specifických protilátek proti infekčním agens, jednak dochází k redistribuci imunoglobulinů v krevním řečišti, čímž se snižuje jejich praktická využitelnost k likvidaci infekce. Jednoduché měření dynamiky koncentrace protilátek po podání IVIG poskytuje užitečnou pomůcku k orientaci, zda poskytnutá dávka je dostatečná. Přístup autorů je takový, že substituci u pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem a prokázanou hypogamaglobulinémií ukončují po dosažení koncentrace minimálně 5–6 g/l, respektive zvýšení koncentrace IgG po podání IVIG o 1–2 g/l.

Samostatnou kapitolu přesahující rámec tohoto článku představuje terapeutické využití imunoglobulinů vytvořených rekombinantně a používaných v léčbě nádorových onemocnění.

Preparáty registrované v ČR

V tabulce 8 jsou uvedeny preparáty registrované v ČR. Pro úplnost uvádíme jak preparáty pro intravaskulární, tak extravaskulární podání – tabulka 8.

Tabulka 8. Preparáty registrované v ČR

Pro intravaskulární podání	Pro extravaskulární podání
Flebogamma	Gammanorm
Gammagard	Hizentra
Kiovig	Igampolia
Octagam	Grifols 16% solution
Privigen	Subcuvia

Závěr

Imunoglobuliny, protilátky, představují účinný nástroj systému vrozené imunity. Jejich aplikační forma v lidské medicíně – intravenózní imunoglobuliny – představuje v řadě případů účinný a dosud nenahraditelný terapeutický nástroj jak v případě onemocnění s defektem tvorby protilátek, tak u onemocnění autoimunitních nebo nádorových.

Literatura

1. **Lindenmann, J.** Origin of the Terms „Antibody“ and Antigen. *Scand. J. Immunol.*, 1984, 19, p. 281–5.
2. **Bednařík, J., Vohánka, S., Ehler, E., Amber, Z., Piřha, J., Vencovský, J., Litzman, J., Kořístek, Z., Suchý, M., Pata, M., Kožený, P.** Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Česk. Slov. Neurol.*, 2010, 73, 106, s. 579–589.
3. **Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J. L., Chapel, H., Conley, M. E., Cunningham – Rundles, C., Etzioni, A., Fischer, A., Franco, J. L., Geha, R. S., Hammarström, L., Nonoyama, S., Notarangelo, L. D., Ochs, H. D., Puck, J. M., Roifman, C. M., Seger, R., Tang, M. L.** Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 2001, 2, p. 54–58.
4. **Nimmerjahn, F., Ravetch, J. V.** Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, 8, p.34–47.
5. **Orange, J. S., Hossny, E. M., Weiler, C. R., Ballow, M., Berger, M., Bonilla, F. A., Buckley, R., Chinen, J., El-Gamal, Y., Mazer, B. D., Nelson, R. P. Jr, Patel, D. D., Seccord, E., Sorensen, R. U., Wasserman, R. L., Cunningham-Rundles, C.** Use of intravenous immunoglobulin in human

- disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 117, S525–S553.
6. **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, p. 532–538.
 7. **Casadevall, A., Pirofski, L. A.** A new synthesis for antibody-mediated immunity. *Nat. Immunol.*, 2011, 13, p. 21–28.
 8. **Schwartz-Albiez, R., Monteiro, R. C., Rodriguez, M., Binder, C. J., Shoenfeld, Y.** Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, 158, Suppl 1, p. 43–50.
 9. **Negi, V. S., Elluru, S., Sibérl, S., Graff-Dubois, S., Mouton, L., Kazatchkine, M. D., Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., Kaveri, S. V.** Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J. Clin. Immunol.*, 2007, 27, p. 233–245.
 10. **Tha-In, T., Metselaar, H. J., Tilanus, H. W.** Intravenous immunoglobulins suppress T cell priming by modulating the bi-directional interaction between dendritic cells and natural killer cells. *Blood*, 2007, 110, p. 3253–3262.
 11. **Chong, B. H., Chong, J. J. H.** IVIG immune inhibitory activity: APC is key. *Blood*, 2010, 115, p. 1663–1664.
 12. **Anthony, R. M., Kobayashi, T., Wermeling, F., Ravetch, J. V.** Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature*, 2011, 475, p. 110–113.
 13. **Smith, K. G., Clatworthy, M. R.** FcγRIIb in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, 10, p. 328–343.
 14. **Kaneko, Y., Nimmerjahn, F., Ravetch, J. V.** Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*, 2006, 313, p. 670–673.
 15. **Maddur, M. S., Sharma, M., Hegde, P., Lacroix-Desmazes, S., Kaveri, S. V., Bayry, J.** Inhibitory Effect of IVIG on IL-17 Production by Th17 Cells is Independent of Anti-IL-17 Antibodies in the Immunoglobulin Preparations. *J. Clin. Immunol.*, 2012, DOI: 10.1007/s10875-012-9752-6.
 16. **Laupland, K. B., Kirkpatrick, A. W., Delaney, A.** Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2686–2692.
 17. **Turgeon, A. F., Hutton, B., Fergusson, D. A., McIntyre, L., Tinmouth, A. A., Cameron, D. W., Hébert, P. C.** Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, p. 193–201.
 18. **Kreymann, K. G., de Heer, G., Nierhaus, A., Kluge, S.** Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2677–2685.
 19. **INIS Collaborative Group, Brocklehurst, P., Farrell, B., King, A., Juszczak, E., Darlow, B., Haque, K., Salt, A., Stenson, B., Tarnow-Mordi, W.** Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, p. 1201–1211.
 20. **Werdan, K., Pilz, G., Bujdoso, O., Fraunberger, P., Neeser, G., Schmieder, R.E., Viell, B., Marget, W., Seewald, M., Walger, P., Stuttmann, R., Speichermann, N., Peckelsen, C., Kurowski, V., Osterhues, H.H., Verner, L., Neumann, R., Müller-Werdan, U.** Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2693–2701.
 21. **Berlot, G., Vassallo, M. C., Busetto, N., Bianchi, M., Zornada, F., Rosato, I., Tartamella, F., Prisco, L., Bigotto, F., Bigolin, T., Ferluga, M., Batticci, I., Michelone, E., Borelli, M., Viviani, M., Tomasini, A.** Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J. Crit. Care*, 2012, 27, p. 167–171.
 22. **Darenberg, J., Söderquist, B., Normark, B. H., Norrby-Teclund, A.** Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38, p. 836–842.
 23. **Rankin, J. S., Oguntolu, O., Binford, R. S., Trochtenberg, D. S., Muhlbaier, L. H., Stratton, C. W.** Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, 142, p. 575–580.
 24. **Raithatha, A. H., Bryden, D. C.** Use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of septic shock, in particular severe invasive group A streptococcal disease. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2012, 16, p. 37–40.
 25. **Moitra, R., Beal, D. R., Belikoff, B. G., Remick, D. G.** Presence of preexisting antibodies mediates survival in sepsis. *Shock*, 2012, 37, p. 56–62.

Za technickou spolupráci děkujeme p. Petru Šiklovi.

Do redakce došlo dne 27. 7. 2012.

Do tisku přijato dne 1. 10. 2012.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2

150 30 Praha 5

e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz