

Léčba humorálních imunodeficiencí

Jiří Litzman

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

Souhrn

Základem léčby nemocných s různými formami hypogamaglobulinemií, primárních, ale i sekundárních, je imunoglobulinová substituce. Současné imunoglobulinové preparáty obsahují vysoce purifikovaný IgG od lidských dárců. Léky jsou nyní podávány téměř výhradně intravenózní nebo subkutánní cestou. Léčba musí být výrazně individualizovaná. Snahou je podat takové dávky imunoglobulinového preparátů, aby se zabránilo vzniku častých a zejména závažných infekcí, především respiračního traktu. Alternativou, ale i doplňkem imunoglobulinové léčby může být antibiotická profylaxe.

Klíčová slova: antibiotická profylaxe – imunoglobulinová substituční léčba – protilátkový imunodeficit

Treatment of antibody immunodeficiency

Summary

The basis of treatment of patients with hypogammaglobulinemia, primary or secondary, is immunoglobulin replacement. Current immunoglobulin derivatives contain highly purified IgG from healthy human donors. Intravenous or subcutaneous route are almost exclusively used at present. The treatment must be individualized. Adequate doses of immunoglobulin derivatives must be administered to avoid frequent and severe infections of the respiratory tract. Antibiotic prophylaxis may be alternative and complementary treatment to immunoglobulin substitution.

Key words: antibiotic prophylaxis – antibody immunodeficiency – immunoglobulin replacement treatment

Úvod

Defekty tvorby protilátek jsou nejčastějšími symptomatickými primárními imunodeficity, jsou i častými imunodeficity sekundárními.

Mezi primárními protilátkovými imunodeficity s klinickou manifestací stojí na prvním místě běžná variabilní imunodeficiencie (Common Variable Immunodeficiency – CVID) s odhadovanou prevalencí 1 : 20 000 obyvatel, následovaná X-vázanou (Brutonovou) agamaglobulinemií s odhadovanou frekvencí 1 : 100 000 novorozenech chlapců. Ostatní typy primárních hypogamaglobulinemií (jiné vrozené agamaglobulinemie, hyper-IgM syndromy, deficity tvorby specifických protilátek) jsou již relativně řídké, i když se s nimi můžeme setkat.

Stále je velmi špatně zmapován výskyt hypogamaglobulinemií sekundárních. S klinicky manifestními protilátkovými imunodeficity se můžeme setkat u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), B-lymfocytárními lymfomy, myelomem. V současné době výrazně narůstá počet nemocných se sekundární hypogamaglobulinemií po imunosupresivní nebo onkologické léčbě, zejména zaměřené na B-lymfocyty (rituximab). Samostatnou skupinou jsou hypogamaglobulinemie ztrátového původu, např. při nefrotickém syndromu, ale i při ztrátách gastrointestinálním systémem nebo kůží [1]. Pro-

blémem sekundárních hypogamaglobulinemií je velmi variabilní laboratorní i klinická manifestace, tím obtížnější je rozhodnutí o nutnosti léčby různě vyjádřeného imunodeficitu.

Z hlediska klinické manifestace se protilátkové deficiencie projevují především respiračními infekcemi, ty mohou být častější než v běžné populaci. Hlavním příznakem je ale jejich tendence ke komplikacím (pneumonie, sinusitidy), špatná odpovídavost na léčbu, tendence k chronicitě. Typickými patogeny jsou opouzdřené bakterie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). Naproti tomu frekvence virových infekcí není u těchto pacientů výrazněji zvýšena. Výjimkou jsou závažné enterovirové infekce, např. meningoencefalitidy, které se mohou objevit u nedostatečně léčených hypogamaglobulinemiků. U CVID je důležité si uvědomit, že klinická (i laboratorní) manifestace se může objevit v jakémkoliv věku pacienta, včetně seniorského, tj. neplatí, že se všechny primární hypogamaglobulinemie musí projevit v časném dětství. Především u CVID nacházíme řadu dalších komplikací – gastrointestinálních, plicních, na nichž se může podílet jak infekční, tak i zánětlivá nebo autoimunitní etiologie [2–4].

U řady nemocných s různými formami hypogamaglobulinemií je problematické již samo rozhodnutí, je-li

nutné zahajovat léčbu nebo je-li možné zahájení zatím odložit. Situace je relativně jednoduchá u nemocných s diagnózou jasně definovaných primárních agamaglobulinemií typu X-vázané agamaglobulinemie, u nichž potvrzuje diagnózu molekulárně genetické vyšetření. Obdobná situace je u většiny nemocných s CVID, pokud splňují diagnostická kritéria. Je třeba říci, že těchto kritérií je několik, poslední jsou kritéria ICON (International Consensus Document: Common Variable Immunodeficiency Disorders) [2]. Obtížnější je rozhodování o zahájení substituční imunoglobulinové léčby u těch nemocných, u nichž není diagnóza zcela jasná. Jedná se o nemocné s lehčími formami hypogamaglobulinemií, obvykle s mírnou klinickou manifestací, které není možné jednoznačně zařadit do žádné z klasických forem primárních hypogamaglobulinemií [5]. Do této skupiny patří i řada sekundárních hypogamaglobulinemií při porušené tvorbě protilátek, např. při CLL nebo po biologické léčbě. U těchto nemocných je potřeba vždy zvažovat 3 základní aspekty – klinickou manifestaci humorálního imunodeficitu, sérovou hladinu IgG a odpověď po vakcinaci proteinovým antigenem (tetanický toxoid) a polysacharidovým antigenem [6], v současné době je dostupná pouze vakcinace proti *Salmonella typhi*. Je třeba říci, že většina doporučení týkajících se zahájení imunoglobulinové léčby u nemocných s nejasně definovanou diagnózou je poměrně vágních. Podle doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) je z hlediska sérové hladiny IgG možno za vysoce indikovaný k substituční léčbě považovat pokles IgG < 2,0 g/l, běžně však terapii zvažujeme již při poklesu IgG < 5 g/l [7]. Z hlediska klinického stavu pacienta indikaci imunoglobulinové léčby podporuje anamnéza častých, ale zejména komplikovaných respiračních infekcí, změny na HRCT plic, ale i výskyt autoimunitní trombocytopenické purpury nebo dalších autoimunitních komplikací. Léčba může být indiko-

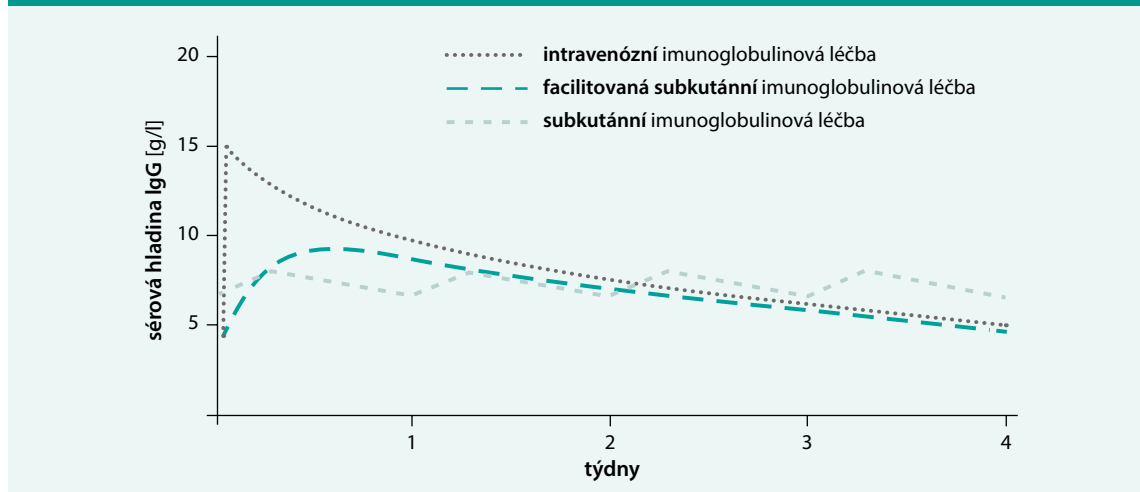
vaná i u nemocného s „normální“ hladinou IgG s výraznou klinickou manifestací humorálního imunodeficitu a poruchou specifické imunitní protilátkové odpovědi. V případě sekundárních humorálních imunodeficiencí je potřeba zvážit sérovou hladinu imunoglobulinů, zejména IgG, závažnost klinicky vyjádřené humorální imunodeficiency a předpokládaný přínos substituční terapie. I u těchto nemocných by mělo proběhnout testování specifické imunitní odpovědi [8].

Formy imunoglobulinové léčby

Imunoglobulinové preparáty jsou získávány z dárcovské plazmy, jedna šarže musí obsahovat imunoglobuliny od nejméně 1 000 dárců (běžně je ale těchto dárců výrazně více). To zajišťuje, že obsažené specifické protilátky jsou namířeny proti širokému spektru patogenů, na druhé straně nemusí odrážet aktuální místní a časovou epidemiologickou situaci (např. přítomnost protilátek proti epidemickému viru chřipky). Většina současných preparátů obsahuje téměř výhradně intaktní monomerní molekuly IgG, ostatní třídy imunoglobulinů jsou přítomny jen ve stopách, zejména IgA je aktivně odstraňován. Preparáty dále obsahují stabilizátory, které mohou do určité míry limitovat jejich použití [9,10].

Historicky nejstarší byly preparáty používané k intramuskulárnímu (a někdy i subkutánnímu) podání. Tyto preparáty používané v 50.-80. letech minulého století ale obsahovaly velké množství agregátů IgG, což vedlo k častým vedlejším reakcím. Jejich podání do cévního oběhu mohlo vyvolat závažnou anafylaktoidní reakci způsobenou aktivací komplementového systému uvedenými agregáty IgG. V současné době je intramuskulární léčba používána málo, někdy u lehkých forem hypogamaglobulinemií, uvedené agregáty v používaných preparátech přítomny nejsou. Limitací této léčby je v současné době zejména malá dávka, kterou je možno podat. Aplikace jsou doprovázeny lokální bolestivostí.

Graf. Znázornění průběhu sérové hladiny IgG při intravenózní, subkutánní a facilitované subkutánní imunoglobulinové léčbě



Intravenózní imunoglobulinová léčba

Tato léčba byla zavedena v 70. a 80. letech minulého století. Umožňuje podávat dostatečně vysoké substituční dávky. Interval podávání bývá obvykle 3–4 týdny. V našich podmínkách bývají infuze podávány ve zdravotnických zařízeních, v některých státech (Velká Británie, Holandsko) je však využívána i domácí intravenózní léčba. Současné preparáty vyvolávají velmi zřídka závažnější vedlejší reakce. Přesto může být léčba u některých pacientů doprovázena třesavkou, může se objevit nauzea nebo bolesti v zádech. Tyto komplikace se objevují spíše při prvních infuzích nebo u nemocných s probíhajícími infekcemi. Obtíže obvykle ustoupí po zpomalení infuze nebo po podání antipyretik. Po skončení infuze se objevuje únava, někdy bolesti hlavy. I tyto obtíže se s postupující délkou léčby zmírňují. Závažné komplikace typu anafylaktické (anafylaktoidní) reakce, syndromů z hyperviskozity, ledvinného selhání, aseptické meningitidy jsou velmi vzácné [11,12].

Subkutánní imunoglobulinová léčba

Subkutánní imunoglobulinové deriváty postupně vytlačují preparáty intravenózní. Jejich širší celosvětové použití se datuje zejména od začátku tohoto tisíciletí. U dospělých pacientů je možné do jednoho místa podávat 20 ml subkutánního preparátu, někteří pacienti tolerují i dávky vyšší. Subkutánní infuze jsou podávány obvykle 1–2krát týdně, což vede k výrazně stabilnější plazmatické hladině IgG (graf). Nevýhodou subkutánní léčby je relativně nízká biologická dostupnost – asi 65% [13]. Při podání stejné celkové měsíční dávky je sérová hladina IgG při subkutánní léčbě vyšší než předinfuzní sérové hladiny IgG při intravenózní imunoglobulinové léčbě [14].

Subkutánní imunoglobulinové preparáty je možno podávat buď programovatelnou injekční pumpou, nebo si je pacient sám aplikuje přímo „z ruky“ (tzv. rapid-push léčba) [15].

Nově zavedenou variantou subkutánní léčby je tzv. **facilitovaná subkutánní infuze** [9,16]. Podání se skládá ze 2 po sobě následujících infuzí – jako první je do podkoží podána hyaluronidáza, která rozloží kyselinu hyaluronovou, a tím zvýší propustnost podkoží. Následně je podáván imunoglobulinový preparát. Vzhledem k uvedenému výraznému zvýšení propustnosti podkoží je do jednoho místa možné aplikovat až 60 ml imunoglobulinového preparátu, tj. během jedné infuze je možné podat stejnou dávku jako je běžná měsíční dávka intravenózního imunoglobulinu. Biologická dostupnost při tomto podávání je asi 93% [17].

Vzhledem k tomu, že subkutánní léčba je podávána doma, je potřeba pacienty adekvátně zaškolení. Domácí léčba vyžaduje spolehlivého pacienta (nebo rodiče, partnera) schopného zvládnout metodiku podávání, principy dezinfekce a ovládání infuzní pumpy [18]. Na druhé straně je subkutánní léčba často vnímána pacienty nebo jejich rodiči jako zlepšení kvality života [19,20].

Různé aspekty imunoglobulinové léčby

Subkutánní i intravenózní léčba jsou považovány za stejně účinné, obě mají své výhody i nevýhody. Výhodou intravenózní léčby je především její méně časté podávání, u subkutánní léčby je důležitá možnost domácí léčby i méně časté systémové vedlejší reakce. Stejně i cena za 1 g IgG je na českém trhu prakticky totožná. Na výběr konkrétního způsobu léčby má, kromě medicínských aspektů, významný vliv rozhodnutí pacienta. Ten sám musí zvážit, který způsob je pro něj nejvýhodnější.

Vzhledem k tomu, že imunoglobulinové deriváty jsou připravovány z lidské plazmy, nelze pominout otázku nebezpečí přenosu infekčních agens. Současné preparáty jsou získávány z dostatečně testované plazmy, následně jsou ošetřeny několikastupňovou virovou inaktivací, ta eliminuje možnosti přenosu známých virů. Dříve byly popsány přenosy viru hepatitidy C [21]. Přenos viru HIV nebo hepatitidy B nebyl nikdy spolehlivě doložen. Obdobná situace je i v případě prionů, i když v tomto případě panuje určitá nejistota o účinnosti eliminace tohoto velmi rezistentního infekčního agens.

Dávky imunoglobulinové léčby

Názory na velikost podávané imunoglobulinové dávky se liší, vyvíjejí se. Je třeba říci, že se kromě medicínského hlediska musí zvažovat i aspekty ekonomické. Na rozdíl od běžných léků při této substituční léčbě platí, jistě s určitým omezením, že vyšší dávky jsou pro pacienta přínosnější než dávky nižší, přitom při běžném dávkování není možno mluvit o nějaké toxické dávce. Současná doporučení zdůrazňují výraznou individualizaci léčby [22]. Cílem by mělo být dosažení stavu, při kterém pacient netrpí závažnými infekčními komplikacemi, neobjevují se u něj pneumonie ani častější exacerbace bronchitidy a zmírňují se i další klinické projevy imunodeficiency [23]. Je nutné připustit, že dosažení takového stavu u pacientů s pokročilým onemocněním je někdy téměř nemožné. Přes tuto zdůrazňovanou individualizaci existují doporučení, kterými je možno se řídit.

Léčbu obvykle zahajujeme podáním saturační dávky imunoglobulinu, obvykle se jedná o 600–800 mg IgG/kg váhy podaných v několika rozdělených dávkách během několika dnů až týdnů. V případě intravenózní i subkutánní léčby bývá iniciální dávka obvykle malá (u dospělého pacienta nejčastěji 1–5 g IgG). Pokud nedojde k žádné vedlejší reakci, je možno v dalších dnech dávku postupně zvyšovat, až se dostaneme na dlouhodobou udržovací dávku. Rychlost zvyšování je individuální v závislosti na případných vedlejších reakcích při iniciálních dávkách. Udržovací dávka je u hypogamaglobulinemika bez závažnějších infekčních komplikací zhruba 400 mg IgG/kg váhy/3–4 týdny u intravenózní léčby a 100 mg IgG/kg váhy/týden u léčby subkutánní. Je vhodné udržovat předinfuzní hladinu IgG > 6 g/l. U nemocných s komplikovaným průběhem mohou být dávky i více než dvojnásobné, předinfuzní hladiny IgG by měly být v mezích „normálních“ referenčních hodnot dané věkové skupiny. Naopak u nemocných s lehkou hypogamaglobulinemií

nebo u hypogamaglobulinemií sekundárních je často možno podávat nižší saturační i udržovací dávky.

Důležitým aspektem je rychlost podané intravenózní infuze. Ta by měla začínat velmi pomalým podáváním, prvních 3–5 min používáme rychlost asi 10 kapek/min, poté je možno zrychlovat. Při prvních infuzích podáváme celou dávku během asi 3 hod. Pokud léčbu pacient dobře toleruje, je možné postupné zvyšování rychlosti. V praxi našeho ústavu léčíme nemocné, jimž je možno celou měsíční substituční dávku podat během 60 min.

Obdobně u subkutánní infuze se u nových pacientů používá rychlost 15 ml/hod, při dobré snášenlivosti je možné rychlost zvýšit až na 35 ml/hod.

Občas se objevuje otázka, jestli je možné infuze podávat i u nemocných s akutním febrilním onemocněním. Na našem ústavu tolerujeme zvýšení axilární teploty do hodnoty 37,5 °C, přitom pouze snižujeme rychlost podávání, pacient dostane profylakticky antipyretikum, případně i 100 mg hydrokortizonu intravenózně. Pro případ vysoké teploty jsou pacienti předem informováni, aby se z aplikace infuze omluvili. Podání imunoglobulinu je pak odloženo do doby ústupu febrilního onemocnění. V případě subkutánních infuzí tolerujeme teplotu do hodnoty 38,0 °C a opět doporučujeme podání antipyretik. Vždy ale vše závisí i na dalších přírodních příznacích a komplikacích pacienta, stejně jako na historii předchozích vedlejších reakcí.

Monitorování imunoglobulinové léčby

Subkutánní léčba je podávána doma po adekvátním zaškolení a zvládnutí aplikační techniky, intravenózní léčba je v našich podmínkách podávána ve zdravotnických zařízeních. Každý pacient s primární hypogamaglobulinemií by měl být pravidelně, nejméně 1krát za rok, sledován v centru se zaměřením na diagnostiku a léčbu nemocných s primárními imunodeficiencemi. V případě sekundárních hypogamaglobulinemií by měl být sledován ve specializovaných centrech v závislosti na své primární diagnóze.

Před zahájením léčby by měl být pacient vyšetřen na přítomnost infekce hepatitidou B, C a HIV. Dále je indikováno vyšetření krevního obrazu a základní biochemické vyšetření, především jaterních testů a testů funkce ledvin. Během léčby by měly být předinfuzní hladiny IgG u nemocných s dobře nastavenou léčbou sledovány nejméně jednou za 3–6 měsíců, stejně jako krevní obraz a jaterní testy. V závislosti na klinickém stavu nemocného by měly být monitorovány plicní funkce, prováděno HRCT plic, ultrasonografické vyšetření břicha. Frekvence těchto a dalších kontrol závisí na klinickém stavu nemocného [7].

Antibiotická profylaxe

Profylaktické podávání antibiotik může u některých nemocných nahrazovat imunoglobulinovou substituci. V tomto případě se obvykle jedná o klinicky méně závažně postižené pacienty a antibiotickou profylaxi lze chápat jako lacinější a pro pacienta nezávadnější alternativu.

Poměrně často však antibiotická profylaxe imunoglobulinovou léčbu doplňuje, zejména u nemocných, u nichž efekt imunoglobulinové substituce není dostatečný [24].

Léčba může být sezonní v období podzim-jaro, častěji se ale jedná o profylaxi celoroční. Využíván bývá nejčastěji azitromycin (u dospělých 250–500 mg 3krát týdně) anebo kotrimoxazol (480 mg 1krát denně nebo 960 mg 3krát týdně). Výhoda azitromycinu je v protizánětlivém působení, kotrimoxazol minimálně ovlivňuje střevní flóru. Existují i další schémata využívající střídání různých antibiotik v měsíčních intervalech, ta však v současných doporučeních ustoupila do pozadí.

V souvislosti s antibiotiky je dobré upozornit, že antibiotickou léčbu u imunodeficitních pacientů indikujeme častěji než u běžných imunokompetentních pacientů. Vše závisí na celkovém stavu pacienta, jeho komorbiditách. Při závažnějších onemocněních typu viróz vybavujeme nemocné antibiotiky (např. amoxycilin – kyselina klavulanová, cefuroxim, azitromycin), aby je v případě nelepších se stavu včas použili [6].

Léčba dalších komplikací

Součástí terapie je samozřejmě i terapie dalších komplikací, které hypogamaglobulinemie doprovázejí. Nejčastěji se jedná o bronchodilatační a protizánětlivou léčbu nutnou vzhledem k CHOPN těchto nemocných. V důsledku poruchy vstřebávání železa je často nutná suplementace tímto prvkem. Obtížná je terapie zánětlivých komplikací typu granulomů nebo intersticiální pneumonitidy [25] a zejména gastrointestinálních komplikací.

Závěr

Terapie pacientů s poruchami tvorby protilátek je často velmi náročná. Léčba nemocných s primárními hypogamaglobulinemiemi je většinou celoživotní, u sekundárních hypogamaglobulinemií trvá obvykle léta, může být i celoživotní. To vyžaduje velmi dobrou spolupráci lékaře s pacientem. Přes adekvátní léčbu se u části nemocných rozvíjejí komplikující onemocnění – především se jedná o postižení bronchů (CHOPN, bronchiektázie) nebo plic (lymfocytární pneumonitida, granulomy, fibrotické změny) nebo o postižení gastrointestinálního systému (průjmy, malnutrice). Pacienti (především s CVID) jsou ohroženi rozvojem malignit, zejména lymfatického systému nebo žaludečním karcinomem. Je třeba zdůraznit, že řada komplikací (gastrointestinálních, malignit, ale i plicních) není probíhající imunoglobulinovou léčbou ovlivnitelná. Efekt léčby je především ve snížení počtu infekcí dýchacích cest, zejména jejich komplikovaných forem (pneumonie, sinusitidy), zpomalení progresu CHOPN.

Imunoglobulinová léčba je ekonomicky velmi náročná a má řadu úskalí. Je proto vysoce žádoucí koncentrovat léčbu hypogamaglobulinemiků, zejména primárních, do center s dostatečnou zkušeností v uvedené oblasti. Tato centra ale potřebují i ekonomickou podporu, která umožní hrazení této finančně náročné léčby tak, aby se

pacientům dostávalo adekvátní péče nejen po stránce imunoglobulinové substituce, ale i včasného vyhledávání a léčby dalších komplikací.

Podpořeno projektem 15–28732A AZV MZ ČR.

Literatura

1. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(6): 505–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000215>>.
2. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(1): 38–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>>.
3. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009; 145(6): 709–727. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x>>.
4. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 116–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>>.
5. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013; 174(2): 203–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12178>>.
6. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol* 2017; 188(3): 333–341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12915>>.
7. [Výbor České společnosti alergologie a klinické imunologie, Pracovní skupina pro primární imunodeficienci]. Návrh standardu imunoglobulinové léčby nemocných s protilátkovými imunodeficiencemi. *Alergie* 2016; 18(1): 29–30.
8. Hoffman TW, van Kessel DA, van Velzen-Blad H et al. Antibody replacement therapy in primary antibody deficiencies and iatrogenic hypogammaglobulinemia. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(8): 921–933. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1049599>>.
9. Králíčková P. Současné formy imunoglobulinové substituční léčby. *Alergie* 2016; 18(2): 129–132.
10. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N et al. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(11): 1229–1243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1079485>>.
11. Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman IM, Ellebroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37(5): 396–404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027>>.
12. Šutová I, Chovancová Z, Litzman J. Nežádoucí účinky imunoglobulinové léčby. *Alergie* 2018; 20(2): 123–128.

13. Berger M, Jolles S, Orange JS et al. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol* 2013; 33(5): 984–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9876-3>>.

14. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res* 2010; 15(6): 238–245.

15. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111(1): 51–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ana.2013.04.015>>.

16. Milota T, Šedivá A. Nové možnosti a perspektivy imunoglobulinové terapie. *Alergie* 2016; 18(4): 248–252.

17. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4): 951–957. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.021>>.

18. Litzman J. Návrh standardu domácí imunoglobulinové léčby u pacientů s protilátkovým imunodeficientem. *Alergie* 2006; 8(1): 61–62.

19. Fasth A, Nyström J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2008; 28(4): 370–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-008-9180-9>>.

20. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W et al. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J Clin Immunol* 2006; 26(4): 400–405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-006-9031-5>>.

21. Healey C, Chapel H. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: the British episode. *Clin Ther* 1996; 18: (Suppl B): 93–95.

22. Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(4): 1001–1005. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.028>>.

23. Lucas M, Lee M, Lortan J et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1354–1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.040>>.

24. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(6): 573–582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.013>>.

25. Doubková M, Moulis M, Skříčková J. Intersticiální plicní procesy a granulomatózy asociované s běžným variabilním imunodeficientem. *Vnitř Lék* 2015; 61(2): 119–124.

prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

✉ jiri.litzman@fnusa.cz

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

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 1. 7. 2018

Přijato po recenzi 26. 11. 2018