

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η θεραπεία υποκατάστασης με γ-σφαιρίνη στην αντιμετώπιση των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών Συγκριτική ανάλυση των οδών χορήγησης

Η θεραπευτική χρήση της γ-σφαιρίνης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη των υποτροπιαζουσών λοιμώξεων σε ασθενείς με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια. Οι διαθέσιμες επιλογές χορήγησης του φαρμάκου περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια (IVIG) και την υποδόρια (SCIG) οδό. Πολυάριθμες μελέτες αποδεικνύουν ισάξια αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων στην προστασία κατά των λοιμώξεων. Η μηνιαία ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης έχει αποτελέσει την πρότυπη θεραπεία τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Παρ' όλα αυτά, σταδιακά η υποδόρια μορφή κερδίζει έδαφος και προτιμάται από τους κλινικούς ιατρούς, δεδομένης της μικρότερης συχνότητας συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, της ανεξαρτησίας από φλεβική πρόσβαση και της αυξημένης ευελιξίας που προσφέρει η δυνατότητα της κατ' οίκον και αυτοδιαχειριζόμενης από τον ασθενή χορήγησής της. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται οι εξελικτικοί σταθμοί της θεραπείας υποκατάστασης με γ-σφαιρίνη και παρουσιάζονται τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε οδού χορήγησης, περιλαμβανομένης της φαρμακοκινητικής και των δοσολογικών τους σημάτων. Ακόμη αναλύονται οι μεταξύ τους εγγενείς διαφορές, οι δυνατότητες και οι περιορισμοί κάθε μεθόδου, καθώς και τα κριτήρια για την επιλογή της προτιμότερης οδού. Αν και η SCIG συνιστά μια ασφαλή εναλλακτική για ασθενείς με δυσχερή φλεβική προσπέλαση και χαμηλή ανεκτικότητα στην ενδοφλέβια οδό, η καταλληλότερη οδός χορήγησης του φαρμάκου δεν είναι η ίδια για όλους τους ασθενείς. Οι διαφορετικές δυνατότητες κάθε οδού χορήγησης πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με τα ειδικά χαρακτηριστικά της νόσου και τις προτιμήσεις του ασθενούς ώστε να εδραιώνεται το θεραπευτικό σχήμα που θα ικανοποιεί εκλεκτικά τις ανάγκες του.

1. Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗ: ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1.1. Παρασκευή και σύσταση

Η γ-σφαιρίνη (IgG) είναι υποτάξη ανοσοσφαιρινών με αντισωματική δράση, η οποία στην ηλεκτροφόρηση αντιστοιχεί στο τρίτο (γ) κλάσμα των πρωτεϊνών του ορού. Διαιρείται σε δύο κατηγορίες: τη φυσική ή κοινή και την ειδική ή υπεράνοση, η οποία παρασκευάζεται από μίγμα πλάσματος ατόμων που αναρρώνουν από συγκεκριμένη νόσο ή έχουν ανοσοποιηθεί παθητικά με αντίστοιχο εμβολιασμό.

Η φυσική σφαιρίνη εξάγεται από ανθρώπινο πλάσμα, το οποίο συλλέγεται από δεξαμενή αρκετών χιλιάδων (2.000–10.000) εθελοντών δωτών προκειμένου να διασφαλιστεί η αντισωματική της επάρκεια. Με την κλασματοποίηση ψυχρής αλκοόλης (διαδικασίες Cohn) απομονώνεται το κλάσμα του ορού που περιέχει ανοσοσφαιρίνη. Αυτό ακολουθείται από περαιτέρω τεχνικές καθαρισμού, περιλαμβανομένων επιπρόσθετων βημάτων καθίζησης για την απομάκρυνση μη IgG σφαιρίνης και χρωματογραφίας ανταλλαγής ιόντων για περαιτέρω διαχωρισμό και καθαρισμό της επιθυμητής IgG. Ακολουθούν πολλαπλά στάδια απομάκρυνσης και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(3):323–334
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(3):323–334

Χ. Σπανοπούλου,¹
Θ. Κωνσταντινίδης,²
Χ. Τσίγαλου,³
Δ.Χ. Κασίμος¹

¹Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

²Τμήμα Αιμοδοσίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

³Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Immunoglobulin replacement therapy in the management of primary immunodeficiencies: Comparative analysis of routes of administration

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

γ-σφαιρίνη (IgG)
Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG)
Θεραπεία υποκατάστασης με γ-σφαιρίνη (ΘΥ)
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ)
Υποδόρια γ-σφαιρίνη (SCIG)

Υποβλήθηκε 16.10.2019
Εγκρίθηκε 26.11.2019

απενεργοποίησης αιματογενώς μεταδιδόμενων παθογόνων ώστε να διασφαλίζεται η μη μολυσματικότητα του τελικού προϊόντος. Για την εξασφάλιση ανεκτών ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτούνται βελτιωτικές διαδικασίες με διάφορες μεθόδους, όπως επεξεργασία με β-προπιολακτόνη, επώαση σε όξινο pH (4) παρουσία πεψίνης, χρωματογραφία, επεξεργασία με πρωτεολυτικά ένζυμα κ.ά. Παρά τις διαφορές στα στάδια ιικής απενεργοποίησης και στη χρήση διαφορετικών παραγόντων ως σταθεροποιητικών ή ρυθμιστικών, όλα τα προϊόντα γ-σφαιρίνης περιέχουν IgG σε ποσοστό τουλάχιστον 95%, μικρές ποσότητες IgA και ίχνη IgM.¹

1.2. Ενδείξεις χορήγησης

Η πρώτη θεραπευτική χορήγηση γ-σφαιρίνης χρονολογείται στα τέλη του 19ου αιώνα όταν οι επιστήμονες για πρώτη φορά αναγνώρισαν την προστατευτική επίδραση ορού απομονωμένου από κουνέλια που είχαν ανοσοποιηθεί με τετανική τοξίνη. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου, υπήρξε ευρεία χρήση θεραπευτικών ορών για την προστασία έναντι πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, καθώς και λοιμώξεων από τέτανο και διφθερίτιδα.² Μερικά έτη αργότερα (1952), ο Bruton χορήγησε με επιτυχία υποδόρια γ-σφαιρίνη σε παιδί με φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία (XLA) θέτοντας τη βάση της θεραπείας των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών (ΠΑΑ).³

Σήμερα η γ-σφαιρίνη αποτελεί το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο προϊόν του αίματος στην κλινική πράξη, με πληθώρα εφαρμογών. Ως υπεράνοση εφαρμόζεται στην παθητική ανοσοποίηση έναντι ειδικών λοιμώξεων. Ως φυσική χρησιμεύει στην υποκατάσταση ανοσοσφαιρινών σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες, καθώς και στην ανοσορρύθμιση νόσων με ανοσολογικό υπόστρωμα, ενώ έχουν επίσης περιγραφεί >150 λοιμώδεις και μη “off-label” ενδείξεις χωρίς επαρκή τεκμηρίωση.⁴ Προς το παρόν οι εγκεκριμένες από τον Αμερικανικό Οργανισμό Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ενδείξεις χορήγησης του φαρμάκου είναι οκτώ (πίν. 1). Θα επικεντρωθούμε στην εφαρμογή της γ-σφαιρίνης ως θεραπεία υποκατάστασης (ΘΥ) σε ασθενείς με ΠΑΑ.

Οι ΠΑΑ είναι μια ετερογενής ομάδα γενετικά προσδιορισμένων διαταραχών, σημαντικό ποσοστό των οποίων χαρακτηρίζονται από αδυναμία παραγωγής προστατευτικών αντισωμάτων οδηγώντας σε αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις.⁵ Η θεραπεία των ΠΑΑ περιλαμβάνει τόσο υποστηρικτικές πρακτικές όσο και οριστικές στρατηγικές (μεταμόσχευση μυελού των οστών, γονιδιακή θεραπεία) ανάλογα με τη φύση του γονιδιακού ελλείμματος. Η ΘΥ

Πίνακας 1. Ενδείξεις χορήγησης IgG ενδεδειγμένες από τον FDA.

- Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Νόσος Kawasaki
- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Παιδιατρική λοίμωξη από τον HIV-1
- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
- Πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια

FDA: Food and Drug Administration (Αμερικανικός Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων)

με ανοσοσφαιρίνες, αν και υποστηρικτική, είναι ζωτικής σημασίας για ασθενείς με ΠΑΑ που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία των Β-κυττάρων.⁶

Η πρώιμη διάγνωση των ΠΑΑ και η άμεση έναρξη χορήγησης γ-σφαιρίνης έχει τεκμηριωμένα οφέλη στην πρόληψη των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, στον έλεγχο της βαρύτητάς τους και στην αποφυγή μη αναστρέψιμης οργανικής βλάβης, όπως η ανάπτυξη χρόνιας πνευμονικής νόσου.⁷ Στον πίνακα 2 αναγράφονται οι αντισωματικές ανεπάρκειες που αποτελούν απόλυτη ή σχετική ένδειξη χορήγησης γ-σφαιρίνης.⁸

Ο ρόλος της ΘΥ στην αντιμετώπιση των ΠΑΑ έγκειται στον παθητικό εφοδιασμό με ανοσοσφαιρίνες και συνεπώς

Πίνακας 2. Ενδείξεις θεραπείας υποκατάστασης (ΘΥ) με γ-σφαιρίνη.

Βαθμός ένδειξης	Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες
Απαραίτητη η άμεση έναρξη χορήγησης σε συστηματική βάση	Αγαμμασφαιριναιμία
	Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια
	Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια
	Υπερ-IgM σύνδρομο
	Ανεπάρκεια NEMO
	Σύνδρομο WHIM
Με προϋπόθεση την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη βαρύτητα της νόσου	Δικτυωτή δυσγενεσία
	Ανεπάρκεια υποτάξεων της IgG
	Εκλεκτική IgA ανοσοανεπάρκεια
	Χ-φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
	Σύνδρομο αταξίας-τηλαγγειεκτασίας
	Σύνδρομο DiGeorge
Υπερ-IgE σύνδρομο	
Ανεπάρκεια IgA + IgG2 ή και IgG4*	
Παροδική υποαγαμμασφαιριναιμία της βρεφικής ηλικίας*	

* Σε έδαφος σοβαρών λοιμώξεων

στην επάνοδό τους σε προστατευτικές συγκεντρώσεις στον ορό. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψη τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες της γ-σφαιρίνης, έχουν αναγνωριστεί επιπρόσθετοι μηχανισμοί δράσης του φαρμάκου που πιθανόν να επεμβαίνουν στην παθογένεια της νόσου. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με XLA παρουσιάζουν διαταραχή της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ). Αποτελέσματα πειραματικών ερευνών έχουν δείξει ότι τα ΔΚ ασθενών με XLA που επωάστηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg) (12–13 mg/mL · 0,03 ml IVIg) εξέφραζαν υψηλότερου επιπέδου δείκτες ωρίμανσης. Πρόσφατες μελέτες ακόμη επισημαίνουν ότι η IVIg επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση ανοσοσφαιρίνης από Β-λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια. Οι εν λόγω παρατηρήσεις υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός πιο ενεργού και σύνθετου ρόλου της γ-σφαιρίνης στην αντιμετώπιση των ΠΑΑ από εκείνον της απλής υποκατάστασης.⁹

1.3. Οδοί χορήγησης

Η ενδομυϊκή χορήγηση γ-σφαιρίνης (IMIg) κυριάρχησε τις δεκαετίες 1950, 1960 και 1970, με τη συνήθη δόση να εδραιώνεται στα 100 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Εν τούτοις, το άλγος κατά την έγχυση, οι χαμηλοί όγκοι χορήγησης, η καθυστερημένη είσοδος του φαρμάκου στην κυκλοφορία και η αποτυχία επίτευξης προστατευτικών συγκεντρώσεων στον ορό κατέστησαν τα αρχικά προϊόντα ακατάλληλα για μακροχρόνια χορήγηση. Τα ενδομυϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αποδείχθηκαν επίσης επικίνδυνα για ενδοφλέβια έγχυση, λόγω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος από σύμπλοκα IgG που δημιουργούνταν κατά τη διαδικασία της κλασματοποίησης του πλάσματος.¹⁰ Ειδική επεξεργασία του τελικού προϊόντος με τη χρήση πρωτεασών, καθώς και βελτίωση της διαδικασίας κλασματοποίησης επέτρεψαν την παρασκευή καλά ανεκτών ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων.

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970, τα ενδοφλέβια προϊόντα (IVIg) γνώρισαν ευρεία χρήση και οδήγησαν σε θεαματική βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.¹¹ Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της IV οδού για την αποκατάσταση των επιπέδων της γ-σφαιρίνης σε σχέση με την IMIG. Η IVIg αντικατέστησε ταχέως την IMIG, καθώς συντέλεσε στην απαλλαγή από το άλγος έγχυσης και στη χορήγηση υψηλότερων δόσεων.¹²

Εν τούτοις, σχετιζόμενες με τον ρυθμό έγχυσης ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οι οποίες παρατηρήθηκαν σε μια μη ευκαταφρόνητη μειοψηφία ασθενών έθεσαν νέους

περιορισμούς στη θεραπεία με IVIG. Η διαπίστωση ότι η IVIG συνηθέστερα ευθύνεται για την εμφάνιση σοβαρών ή συστηματικών ΑΕ, παρά το πλεονέκτημα της επίτευξης υψηλότερων συγκεντρώσεων αντισωμάτων στον ορό, έστρεψε το ενδιαφέρον στην υποδόρια χορήγηση αυτής (SCIG).

Τη δεκαετία του 1980, υποδόρια φαρμακευτικά προϊόντα βραδείας έγχυσης που χορηγούνταν με οδηγό σύριγγα χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ). Το 2006 η CSL Behring εισήγαγε το πρώτο προϊόν SCIG με το όνομα Vivaglobin® 16%. Πέντε έτη αργότερα, το Vivaglobin® αντικαταστάθηκε από το Hizentra® 20%. Στην πορεία, τρία ακόμα IVIG φαρμακευτικά προϊόντα με συγκέντρωση IgG 10%, τα Gammagard®, Gamunex-C® και Gammaked®, εγκρίθηκαν για υποδόρια χορήγηση.¹³ Νεότερες εξελίξεις στην τεχνολογία της SCIG, περιλαμβανομένης της rapid-push (ταχείας έγχυσης) SCIG και της υποβοηθούμενης από ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση SCIG (fSCIG), έχουν βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ παράλληλα βελτιώνουν την υγεία.¹⁴

2. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΔΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Σήμερα, οι επικρατέστερες οδοί χορήγησης γ-σφαιρίνης στο πλαίσιο της διαχείρισης των ΠΑΑ είναι η ενδοφλέβια και η υποδόρια. Τα τελευταία έτη πολυάριθμες προοπτικές μελέτες διαπιστώνουν ικανοποιητική ανταπόκριση των ανοσοανεπαρκούντων και στις δύο μεθόδους. Παρά την εξ ίσου αποτελεσματική προστατευτική τους δράση έναντι βακτηριακών λοιμώξεων, οι IVIG και SCIG παρουσιάζουν διακριτές διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική, τα σχήματα χορήγησης, τον βαθμό ανεκτικότητας, την ευκολία στη χρήση και την ποιότητα ζωής. Οι διαφορές αυτές είναι ικανές να καθορίσουν την τελική επιλογή του ιδανικού προϊόντος για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

2.1. Αποτελεσματικότητα

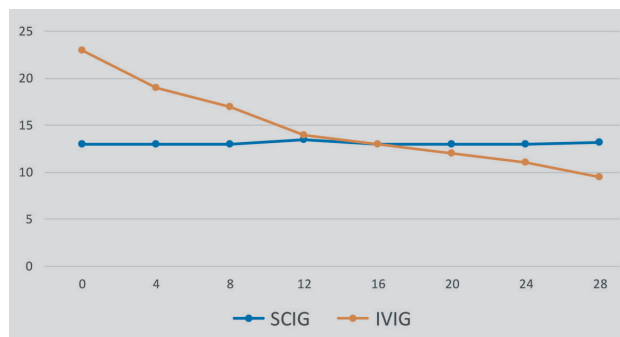
Κύριος δείκτης αποτελεσματικότητας της ΘΥ στις περισσότερες κλινικές δοκιμές είναι ο ετήσιος ρυθμός εκδήλωσης σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. πνευμονία, σηψαιμία και μηνιγγίτιδα).¹⁵ Κλινικές δοκιμές με SCIG καταδεικνύουν ισάξια αποτελεσματικότητα της υποδόριας χορήγησης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια.¹⁶ Στα δευτερεύοντα κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας περιλαμβάνονται: άλλες λοιμώξεις (π.χ. ιγμορίτιδα και ωτίτιδα), οι ημέρες νοσηλείας, οι ημέρες λήψης αντιβιοτικής αγωγής και οι ημέρες που χάθηκαν από την εργασία/σχολείο

λόγω λοίμωξης. Η SCIG κρίνεται εξ ίσου αποτελεσματική συγκρινόμενη με την IVIG σε κάθε μια από τις παραπάνω παραμέτρους.¹⁷ Τέλος, ως κριτήριο αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα της IgG στον ορό. Ιστορικά, η συνιστώμενη ελάχιστη συγκέντρωση IgG ορού εδραιώνεται στα 500 mg/dL. Ωστόσο, η παρατήρηση ότι η διατήρηση του κατώτατου επιπέδου IgG ορού σε υψηλές συγκεντρώσεις βελτιώνει τα πνευμονικά συμβάματα οδήγησε σε χορήγηση υψηλότερων δόσεων του φαρμάκου ώστε τα επίπεδα στον ορό να διατηρούνται σε συγκεντρώσεις >800 mg/dL.¹⁸ Συνολικά, υψηλότερα επίπεδα IgG τα οποία επιτυγχάνονται με χορήγηση υψηλότερων δόσεων φαρμάκου συνδέονται με αυξημένη αντοχή σε λοιμώξεις. Υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ αύξησης της δόσης και μείωσης της επίπτωσης βακτηριακής λοίμωξης, με μια μείωση της τάξης του 27% για κάθε αύξηση της δόσης IVIG κατά 100 mg/kg, η οποία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων IgG ορού κατά 121 mg/dL.¹⁹ Το κατά πόσο, βέβαια, η συνεχιζόμενη τάση για ολοένα υψηλότερες τιμές-στόχους της συγκέντρωσης της IgG μπορεί να επιτύχει περαιτέρω μείωση της συχνότητας λοιμώξεων αμφισβητείται, αφού δεν έχει επαληθευτεί από μελέτες. Το πιθανότερο είναι ότι ορισμένοι από τους ασθενείς επωφελούνται πράγματι από τις υψηλότερες δόσεις, αλλά αυτό μάλλον δεν μπορεί να θεωρηθεί ως γενικός θεραπευτικός στόχος.²⁰ Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι συγκεντρώσεις της IgG στις οποίες εκδηλώνεται λοίμωξη είναι διαφορετικές για κάθε ασθενή.²¹ Για τον λόγο αυτόν τα επίπεδα της IgG πρέπει πάντα να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την εμφάνιση λοιμώξεων.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να δηλώνουν την ανωτερότητα κάποιας από τις δύο οδούς στην προστασία έναντι λοιμώξεων. Ωστόσο, συγκριτικά με την εβδομαδιαία SCIG, η μηνιαία χορήγηση της IVIG οδηγεί σε χαμηλότερα κατώτατα επίπεδα IgG ορού λίγο πριν από τον επόμενο κύκλο χορήγησης. Με τις συχνότερες εγχύσεις SCIG, τα ανώτατα και τα κατώτατα επίπεδα IgG ορού διαφέρουν ελάχιστα (εικ. 1). Αυτό επιτρέπει μια περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή των δόσεων με την πάροδο του χρόνου, ώστε να αποφεύγονται επιδράσεις «φθοράς» όπως αδιαθεσία, κόπωση, αρθραλγία/μυαλγία και αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις προς το τέλος κάθε κύκλου χορήγησης.²²

2.2. Φαρμακοκινητική

Από άποψη φαρμακοκινητικής, η βασική διαφορά μεταξύ υποδόριας και ενδοφλέβιας οδού είναι ο βραδύτερος ρυθμός με τον οποίο η SCIG φθάνει στην κυκλοφορία του αίματος. Η IVIG εγχέεται κατ' ευθείαν ενδοαγγειακά, επιτυγχάνοντας άμεσα υψηλά επίπεδα, τα οποία μειώ-



Εικόνα 1. Διάγραμμα της συγκέντρωσης IgG ορού σε συνάρτηση με τις ημέρες μετά την έγχυση για την ενδοφλέβια (IVIG) και την υποδόρια (SCIG) χορήγηση γ-σφαιρίνης.

νονται πολύ γρήγορα κατά τις επόμενες ημέρες καθώς η IgG κατανέμεται στον εξωαγγειακό χώρο. Τις επόμενες εβδομάδες ο καταβολισμός της IgG οδηγεί σε βραδύτερη μείωση των επιπέδων της στον ορό (εικ. 1).²³ Η άμεση είσοδος της IVIG στην κυκλοφορία επιτρέπει την έγχυση μεγαλύτερου όγκου υγρών και προτιμάται όταν απαιτείται χορήγηση υψηλότερης δόσης (υψηλό σωματικό βάρος, XLA, βρογχεκτασίες). Από την άλλη πλευρά, η απότομη κορύφωση της συγκέντρωσης της IgG συνδέεται με μια σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών και σοβαρών ΑΕ.²⁴

Σε αντίθεση με την IVIG, κατά την υποδόρια χορήγηση η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) παρεμποδίζει τη ροή των υγρών από τον υποδόριο στον ενδοαγγειακό χώρο. Οι εγχύσεις SCIG σχηματίζουν τοπικά μια αρχική αποθήκη (depot) απ' όπου η γ-σφαιρίνη μεταφέρεται από τον υποδόριο στον λεμφικό ιστό και κατόπιν στην κυκλοφορία του αίματος. Ως αποτέλεσμα, ο όγκος έγχυσης και κατ' επέκταση η ποσότητα της IgG που αποδίδεται στην κυκλοφορία είναι περιορισμένη συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση. Καθώς η IgG παγιδεύεται στην ΕΘΟ, η βιοδιαθεσιμότητά της μειώνεται κατά 37–53%. Για την υπέρβαση των εν λόγω περιορισμών έχουν αναπτυχθεί αρκετές τεχνικές.²⁵ Η αύξηση της συγκέντρωσης της IgG του προϊόντος, η συχνότερη χορήγηση δόσεων χαμηλού όγκου και η χρήση πολλαπλών θέσεων έγχυσης είναι μερικές από αυτές. Με τις παραπάνω τροποποιήσεις τα επίπεδα της IgG ορού και η προστασία κατά των λοιμώξεων είναι ισοδύναμη με εκείνη της IVIG. Συγχρόνως, η βραδύτερη απορρόφηση και η κατανομή της SCIG μειώνουν τις σοβαρές και συχνά απειλητικές για τη ζωή συστηματικές αντιδράσεις που έχουν συσχετιστεί με την IVIG.

2.3. Δόση, σχήματα και τεχνικές έγχυσης

Έχουν εφαρμοστεί ποικίλα δοσολογικά σχήματα ΘΥ,

από μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για την IVIG έως αρκετές φορές την εβδομάδα για την SCIG. Επί του παρόντος, σε ασθενείς που λαμβάνουν IVIG, η χορήγηση γίνεται κάθε 3–4 εβδομάδες με συνήθη αρχική δόση τα 400–600 mg/kg. Αντίστοιχα, η SCIG χορηγείται εβδομαδιαία σε δόση των 100–200 mg/kg.²⁶ Η μέση τιμή των επιπέδων IgG μετά τη χορήγηση υπολογίζεται στα 800–1.000 mg/dL. Η δόση και η συχνότητα χορήγησης προσαρμόζονται για κάθε ασθενή σύμφωνα με τα επίπεδα σταθερής κατάστασης (“steady state”) και την κλινική ανταπόκριση. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ίδια δόση του ίδιου προϊόντος μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική έκβαση μεταξύ των ασθενών λόγω φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών διαφορών. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας λειτουργούν ως σημείο εκκίνησης και σταδιακά προσαρμόζονται μέχρι την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Η ενδοφλέβια οδός προσφέρει τη μέγιστη βιοδιαθεσιμότητα με τα μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων και τη δυνατότητα χορήγησης υψηλών όγκων. Η χορήγησή της ολοκληρώνεται σε 2–4 ώρες έγχυσης και επαναλαμβάνεται κάθε 3–4 εβδομάδες.

Η υποδόρια οδός υποδιαιρείται σε τρεις μορφές: την SCIG, τη rapid-push και την fSCIG. Αυτές διαφέρουν τόσο στη συχνότητα χορήγησης όσο και στον τρόπο έγχυσης.

Η SCIG παραδοσιακά χορηγείται εβδομαδιαία με αντλία σύριγγας έγχυσης συνηθέστερα στην κοιλιακή χώρα και στους μηρούς. Στο μεταξύ, οι ασθενείς μπορούν να συμμετέχουν σε συνήθειες, μη καταπονητικές δραστηριότητες. Ο χρόνος χορήγησης κυμαίνεται μεταξύ 1–2 ωρών με πρότυπο όγκο τα 5–30 mL για δεδομένη θέση έγχυσης. Ο όγκος αυτός προσαρμόζεται βάσει της ανεκτικότητας του ασθενούς και μπορεί να ανέλθει στα 80 mL. Καθώς οι δυνατότητες χορήγησης μεγάλων όγκων είναι περιορισμένες, οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν ταυτόχρονα πολλαπλές (3–4) θέσεις έγχυσης εβδομαδιαία, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τον μηνιαίο αριθμό νυγμών.²⁷

Η τεχνική ταχείας έγχυσης πραγματοποιείται χειροκίνητα με χρήση σύριγγας και πεταλούδας και έχει το πλεονέκτημα ότι απλοποιεί τη διαδικασία έγχυσης και συντομεύει τον χρόνο χορήγησης. Όγκοι 3–20 mL μπορούν να χορηγηθούν σε μία μόνο θέση, συνήθως σε διάστημα 5–20 min. Η ολική μηνιαία δόση διαιρείται σε τρεις εγχύσεις την εβδομάδα. Η μέθοδος υπερέρχει σε αρκετούς τομείς, όπως στην απλότητα στον χειρισμό, στην εξοικονόμηση του κόστους αγοράς αντλιών και στη μεγαλύτερη ταχύτητα έγχυσης.²⁸

Η fSCIG είναι μια καινοτόμος αυτοχορηγούμενη υποδόρια θεραπεία η οποία επιτρέπει τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων σε σχέση με τη συμβατική (300 - 600 mg/kg), με χρο-

νικό διάστημα επανάληψης της δόσης τις 3–4 εβδομάδες και χρόνο έγχυσης 1–2 ώρες. Διακρίνεται από την ταυτόχρονη χρήση ενός ενζύμου, της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης υαλουρονιδάσης (rHuPH20), το οποίο χορηγείται εντός 10 min πριν από την έγχυση της γ-σφαιρίνης. Η rHuPH20 δρα ως ενισχυτής διαπερατότητας, προκαλώντας παροδικό αποπολυμερισμό της υαλουρονάνης (συστατικό της ΕΘΟ, το οποίο ευθύνεται για τον περιορισμό της απορρόφησης και της κατανομής της IgG κατά τη διάρκεια των συμβατικών εγχύσεων). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο ρυθμό έγχυσης και βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα (93% περίπου της χορηγούμενης δόσης). Τα fSCIG προϊόντα περιέχουν IgG σε συγκέντρωση 10%, η οποία χορηγείται συνηθέστερα με περισταλτική αντλία. Συγκρινόμενη με την IVIG, η fSCIG είναι εξ ίσου αποτελεσματική, χρησιμοποιείται με την ίδια συχνότητα, παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης υψηλών όγκων, ενώ παράλληλα είναι απαλλαγμένη από τις σοβαρές ΑΕ που σχετίζονται με την ενδοφλέβια οδό.¹⁴

2.4. Ασφάλεια και ανεκτικότητα

Κατά τα πρώτα έτη της εφαρμογής της, η θεραπεία με γ-σφαιρίνη σχετίστηκε με ΑΕ που έθεταν σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Η ενσωμάτωση στην παραγωγική διαδικασία τεχνικών που βελτιώνουν την καθαρότητα του προϊόντος έχει περιορίσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕ. Σήμερα, τα φαρμακευτικά προϊόντα γ-σφαιρίνης είναι μερικά από τα ασφαλέστερα διαθέσιμα βιολογικά προϊόντα. Ωστόσο, παρά τα προληπτικά μέτρα που λαμβάνονται τόσο κατά την παραγωγή όσο και κατά την έγχυση του φαρμάκου, ΑΕ συνεχίζουν να υφίστανται. Οι εν λόγω αντιδράσεις πιθανόν οφείλονται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος από συσσωματώματα μορίων γ-σφαιρίνης, σε αντιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος και σε πιθανές επιμολύνσεις.²⁹

Καθοριστικοί παράγοντες ανεκτικότητας περιλαμβάνουν την ωσμωτικότητα και την περιεκτικότητα του προϊόντος σε νάτριο και σάκχαρα. Ως προς την ωσμωτικότητα, τα υπέρτονα διαλύματα μπορεί να οδηγήσουν σε ανακατανομή των υγρών όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, προκαλώντας αιμοδυναμικές αλλαγές και ΑΕ που σχετίζονται με την έγχυση. Επιπρόσθετα, η υψηλή περιεκτικότητα του διαλύματος σε νάτριο μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς με υπέρταση και νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η χρήση σακχάρων (σορβιτόλη, σακχαρόζη, γλυκόζη) ως σταθεροποιητών έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης.³⁰ Ακόμη, η πρόσμιξη προπηκτικών παραγόντων αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.³¹ Η περιεκτικότητα του διαλύματος σε IgA πρέπει επίσης να συνυπολογίζεται. Ασθενείς με εκλεκτική IgA ανοσοανεπάρκεια είναι πιθανότερο να αναπτύξουν σοβαρές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις λόγω

παρουσίας αντι-IgA αντισωμάτων στον ορό.³² Οι διακριτές αυτές διαφορές στις ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αξιολογούνται από τον κλινικό ιατρό σε συνάρτηση με υποκείμενες καταστάσεις της υγείας του ασθενούς ώστε να γίνεται η επιλογή του ασφαλέστερου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ανεξάρτητα από την παραγωγική διαδικασία, ο τρόπος έγχυσης και η οδός χορήγησης έχουν ισχυρή σύνδεση με τη φύση και τη σοβαρότητα των ΑΕ (πίν. 3). Η ταχεία διακύμανση των επιπέδων IgG ορού και η άμεση είσοδος του προϊόντος στην κυκλοφορία κατά την ενδοφλέβια χορήγηση έχουν συσχετιστεί με σοβαρές ή συστηματικές ΑΕ. Συγχρόνως, αν και η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνει SCIG αντιμετωπίζει σε έναν βαθμό ΑΕ, αυτές σχεδόν πάντα είναι αυτοπεριοριζόμενες τοπικές αντιδράσεις που δεν απειλούν τη ζωή.

Αναφορικά με την ενδοφλέβια χορήγηση, το 20–50% των ατόμων που λαμβάνει IVIG αναμένεται να εκδηλώσει κάποια ΑΕ. Οι περισσότερες από αυτές (>85%) είναι ήπιες, παροδικές και αναστρέψιμες.³³ Οι ΑΕ της IVIG ταξινομούνται σε άμεσες και απώτερες ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης. Ως προς τη σοβαρότητα διακρίνονται σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές. Οι τελευταίες απαιτούν άμεση διακοπή της έγχυσης και συμπτωματική αντιμετώπιση. Οι απώτερες ΑΕ επηρεάζουν <1% των ασθενών, αλλά μπορεί να είναι σοβαρές ή και θανατηφόρες. Στον πίνακα 3 αναγράφονται οι συνηθέστερες ΑΕ ταξινομημένες ανά σύστημα.³⁴

Η πιθανότητα εμφάνισης ΑΕ σχετίζεται με τη δόση και τον ρυθμό έγχυσης. Πολλές από τις γνωστές ΑΕ είναι

πιθανότερο να εξελιχθούν κατά την πρώτη έγχυση όταν αυτή πραγματοποιείται με ταχύ ρυθμό (≥ 4 mL/kg/ώρα) και σε δόσεις ≥ 1 g/kg. Να σημειωθεί ότι τέτοιες δόσεις προβλέπονται ως ανοσοτροποποιητικές παρά ως δόσεις υποκατάστασης. Άλλος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης ΑΕ είναι η συνύπαρξη υποκείμενης κλινικής κατάστασης. Ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ή χρόνια νόσο εμφανίζουν συχνότερα ΑΕ σε σύγκριση με υγιείς ανοσοανεπαρκούντες.²⁴

Έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές για την προστασία ασθενών με προηγούμενο ιστορικό εκδήλωσης ΑΕ κατά την ενδοφλέβια χορήγηση. Αυτές περιλαμβάνουν την επιλογή διαφορετικού φαρμακευτικού προϊόντος, τη μείωση της δόσης και την επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης. Ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης αρχίζει από τα 0,5–1 mg/kg/min και αυξάνεται σταδιακά όσο αυτό είναι ανεκτό χωρίς να υπερβαίνει τα 8 mg/kg/min. Όταν οι παραπάνω τροποποιήσεις δεν επιλύουν το πρόβλημα, η προφυλακτική χορήγηση ακεταμινοφαίνης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), αντιισταμινικών, γλυκοκορτικοειδών ή ο συνδυασμός αυτών μπορεί να κριθεί απαραίτητη. Η ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό πριν από την έγχυση μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη στον μετριασμό των ΑΕ.³⁵

Συγκριτικά με την IVIG, η βραδύτερη απορρόφηση και η κατανομή της SCIG στην κυκλοφορία, οι χαμηλότερες δόσεις χορήγησης και το μικρότερο εύρος μεταξύ μέγιστων και ελάχιστων επιπέδων IgG ορού συντελούν στην εμφάνιση σημαντικά λιγότερων ΑΕ. Αυτές διακρίνονται σε τοπικές και συστηματικές. Οι τοπικές, οι οποίες απαντώνται στην

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπείας υποκατάστασης (ΘΥ) με γ-σφαιρίνη.

Εντόπιση	Συχνές	Σπάνιες
Γενικευμένες	Πυρετός, ρίγη, κόπωση, κακουχία, έξαψη, ανορεξία, μυοσκελετικά άλγη, οίδημα αρθρώσεων, γριπώδης συνδρομή, ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις, υποθερμία	Αναφυλαξία, ορονοσία
Νευρολογικές	Κεφαλαλγία, ημικρανία, άγχος, ζάλη	Άσηπτη μηνιγγίτιδα, διάχυτο άλγος, δυσαισθησία, αδυναμία, προοδευτική νευροεκφύλιση
Αναπνευστικές	Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος	Πλευριτική συλλογή, TRALI
Καρδιαγγειακές	Υπέρταση, υπόταση, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, θωρακαλγία	Αρρυθμία, OEM, shock
Γαστρεντερικές	Ναυτία, έμετος, κοιλιακά άλγη, διάρροια	–
Νεφρικές	–	Υπονατρίαμια, σωληναριακή βλάβη, ONA, XNA
Δερματικές	Κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός, νυγμοί	Πολύμορφο ερύθημα, αγγειίτιδα
Αιματολογικές	Αιμόλυση (χωρίς κλινική σημασία), θετική άμεση Coombs	Θρομβοεμβολικά επεισόδια, ΑΕΕ, ουδετεροπενία, διαταραχές πήξης
Άλλες	–	Λοιμώξεις σχετιζόμενες με μετάγγιση, ραγοειδίτιδα, αλωπεκία

TRALI: Transfusion-related acute lung injury, OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ONA: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, XNA: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

πλειοψηφία των ασθενών, συνίστανται στην παρουσία κάποιου βαθμού οιδήματος, δυσφορίας, ερυθρότητας, καύσου και κνησμού στη θέση έγχυσης. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις συνήθως εξαφανίζονται εντός 12–24 ωρών και συχνά υποχωρούν μετά από 8–10 εβδομάδες θεραπείας. Εάν συνεχίσουν να εμφανίζονται μετά τις πρώτες μερικές εγχύσεις και είναι ενοχλητικές για τον ασθενή, μπορεί να είναι χρήσιμη η τροποποίηση παραγόντων όπως η θέση, ο όγκος και ο ρυθμός έγχυσης, καθώς και το μέγεθος και το βάθος της βελόνας. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί τοπική νέκρωση του δέρματος η οποία σχετίζεται με αβαθή έγχυση και αντιμετωπίζεται με αντιβιοτική αλοιφή ή αν είναι αναγκαίο με από του στόματος αντιβιοτικά. Συστηματικές ΑΕ μετά από υποδόρια χορήγηση έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό <3%, ενώ απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις δεν έχουν καταγραφεί. Κατά συνέπεια, η προληπτική χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι χωρίς κλινική σημασία. Επίσης, η ΘΥ καθίσταται πλέον ασφαλής για ασθενείς με IgA ανοσοανεπάρκεια, μιας και δεν έχουν παρατηρηθεί ΑΕ στην ομάδα αυτή των ασθενών όταν η χορήγηση γ-σφαιρίνης γίνεται υποδορίως.¹⁶

2.5. Ποιότητα ζωής και επίπεδο ικανοποίησης

Οι ΠΑΑ είναι χρόνιες νόσοι για τις οποίες απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία και στενή παρακολούθηση των ασθενών. Η διόρθωση της υπογαμμασφαιριναιμίας με την IgG υποκατάσταση είναι μια εφ' όρου ζωής πρακτική που κρίνεται απαραίτητη για τη διατήρηση της καλής υγείας των ανοσοανεπαρκούντων. Ως εκ τούτου, οι προτιμήσεις των ασθενών σε σχέση με τη θεραπεία πρέπει να συνυπολογίζονται με τρόπο ώστε να εξυπηρετούν τις ανάγκες τους και συγχρόνως να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν ερευνήσει τις προτιμήσεις των ασθενών σχετικά με τη ΘΥ, με κυρίαρχο κριτήριο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής να θεωρείται ο τόπος χορήγησης. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι τα σχήματα της κατ' οίκον χορήγησης οδηγούν σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και σε μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία συγκρινόμενα με τα χορηγούμενα στο ιατρείο ή στο νοσοκομείο. Σε μια έρευνα του 2014 με δείγμα 300 ασθενών και των φροντιστών τους διαπιστώθηκε ότι και οι δύο ομάδες προτιμούσαν την αυτοχορήγηση από τη χορήγηση τη μεσολαβούμενη από ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.³⁶

Παρά το γεγονός ότι τόσο η SCIG όσο και η IVIG είναι διαθέσιμες για κατ' οίκον χρήση, στην πραγματικότητα λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που λαμβάνουν IVIG αναφέρουν χορήγηση στο σπίτι και μόνο μια μειοψηφία είναι σε θέση να την αυτοχορηγήσει. Αντίθετα, σχεδόν όλοι οι ασθενείς (93%) που λαμβάνουν SCIG αναφέρουν ευκολία

στην αυτοχορήγηση και αυξημένη ευελιξία στη χρήση.³⁷ Η δυνατότητα αυτοδιαχείρισης της ΘΥ εξοικονομεί χρόνο και μειώνει την απουσία από την εργασία/σχολείο χωρίς να περιορίζει τις συνήθειες δραστηριότητας. Οι ασθενείς δεν χρειάζεται πλέον να προγραμματίζουν ραντεβού, να ταξιδεύουν σε εξειδικευμένα κέντρα ή να αντιμετωπίζουν καθυστερήσεις που μπορεί να συνοδεύουν τις συχνές ιατρικές επισκέψεις. Παράλληλα, παρατηρείται βελτίωση στην ποιότητα των οικογενειακών σχέσεων, καλύτερη κοινωνική λειτουργικότητα, μεγαλύτερη αίσθηση αυτοελέγχου και θετική επίδραση στην ψυχική υγεία των ασθενών.³⁸ Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τις λιγότερο συχνές σοβαρές ΑΕ που παρατηρούνται με την υποδόρια οδό, δίνουν σαφές προβάδισμα στην SCIG όσον αφορά στην ποιότητα ζωής.³⁹

3. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΗΣ ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Παρά το γεγονός ότι η υποδόρια οδός είναι μια ελκυστική εναλλακτική λόγω σπανιότερων ΑΕ και αυτονομίας στη χρήση, η ανάγκη εκπαίδευσης των ασθενών για αυτοχορήγηση κατά την έναρξη της θεραπείας και η στενή παρακολούθηση για την εξασφάλιση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας στη θεραπεία μπορεί να θέτουν περιορισμούς στην εφαρμογή της σε ορισμένες ομάδες ασθενών.⁴⁰ Συγχρόνως, η ενδοφλέβια οδός απαιτεί λιγότερο συχνές εγχύσεις ενώ αποδίδει μεγαλύτερους όγκους IgG, με αποτέλεσμα να κρίνεται καταλληλότερη όταν υπάρχει ένδειξη χορήγησης υψηλότερων θεραπευτικών δόσεων. Είναι λοιπόν σαφές ότι η προτιμώμενη οδός δεν είναι σταθερή για όλους τους ασθενείς, ενώ μπορεί να ποικίλλει σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της ζωής του ίδιου ασθενούς.⁴¹

Τόσο η ενδοφλέβια όσο και η υποδόρια οδός παρουσιάζουν πλεονεκτήματα, αλλά και μειονεκτήματα. Στον πίνακα 4 συνοψίζονται τα κυριότερα από αυτά. Η τελική επιλογή της βέλτιστης οδού χορήγησης θα εξαρτηθεί από πληθώρα παραγόντων, περιλαμβανομένων των χαρακτηριστικών του ασθενούς, της κλινικής ένδειξης, της συμμόρφωσης με τη θεραπεία, των προτιμήσεων και του τρόπου ζωής. Οι εν λόγω παράμετροι συνοψίζονται στον πίνακα 5.⁴²

Βασικό κριτήριο για την επιλογή της προτιμότερης οδού χορήγησης είναι η δυνατότητα ενδοφλέβιας προσβασιμότητας. Η υποδόρια χορήγηση συνιστά μια ασφαλή εναλλακτική για ασθενείς με δυσχερή φλεβική πρόσβαση. Εκτός αυτού, ασθενείς με ιστορικό εμφάνισης ΑΕ υπό ενδοφλέβια θεραπεία, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ικανή αξιοπιστία για αυτοχορήγηση, είναι επίσης κατάλληλοι υποψήφιοι για υποδόρια έγχυση. Παρομοίως, άτομα με συνοδό IgA ανοσοανεπάρκεια μπορούν με ασφάλεια να

Πίνακας 4. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ενδοφλέβιας (IVIg) και της υποδόριας (SCIG) χορήγησης γ-σφαιρίνης.

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
IVIg Λιγότερο συχνή έγχυση (×3–4 την εβδομάδα) Δυνατότητα χορήγησης μεγάλου όγκου Ταχεία έγχυση δόσης εφόδου Χορήγηση υψηλών δόσεων, όταν υπάρχει ένδειξη (XLA, βρογχεκτασίες) Λιγότεροι μηνιαίοι νυγμοί Μικρότερη συμμετοχή του ασθενούς (δεν απαιτείται εκπαίδευση)	Χορήγηση στο νοσοκομείο Απαραίτητη η IV πρόσβαση Υψηλότερος κίνδυνος συστηματικών ΑΕ Μεγάλη διακύμανση επιπέδων IgG ορού Αντιδράσεις «φθοράς»
SCIG Κατ' οίκον χορήγηση Αυξημένη αυτονομία με ευελιξία στη ζωή και την εργασία Εναλλακτική λύση σε πτωχή IV πρόσβαση και ασθενείς με ιστορικό σοβαρών ΑΕ με IVIG Μικρότερη διάρκεια έγχυσης Σταθερότητα των επιπέδων IgG ορού Χαμηλότερος κίνδυνος συστηματικών/αναφυλακτικών αντιδράσεων Χαμηλότερο κόστος (έξοδα μετακίνησης στο νοσοκομείο, κόστος κλινικών παροχών)	Ανάγκη για συχνότερη έγχυση (ημερησίως – κάθε 2 εβδομάδες) Σχετικά χαμηλοί όγκοι χορήγησης Περισσότεροι μηνιαίοι νυγμοί (16) Η αυτοχορήγηση προϋποθέτει την αξιοπιστία και τη συμμόρφωση του ασθενούς Τοπικές ΑΕ

XLA: Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία, ΑΕ: Ανεπιθύμητη ενέργεια

Πίνακας 5. Παράγοντες επιλογής οδού χορήγησης.

- Φλεβική πρόσβαση
- Απαραίτητη ολική μηνιαία θεραπευτική δόση
- Ανεκτικότητα στην IVIG (ιστορικό ΑΕ σχετιζόμενων με τον ρυθμό έγχυσης)
- Ιστορικό σοβαρών ΑΕ μετά από προηγούμενη IV χορήγηση (άσηπτη μηνιγγίτιδα, θρόμβωση, νεφρική ανεπάρκεια)
- Υποκείμενη ιατρική κατάσταση: σχετική αντένδειξη στην υποδόρια χορήγηση (εκτεταμένη δερματική νόσος, περιορισμένο υποδόριο λίπος, αιμορραγικές διαταραχές, σοβαρή θρομβοπενία, αντιπηκτική θεραπεία)
- Προτίμηση ασθενούς
- Αξιοπιστία ασθενούς
- Διαθεσιμότητα φαρμακευτικών προϊόντων, κόστος και πρόσβαση στη θεραπεία

IVIg: Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, ΑΕ: Ανεπιθύμητες ενέργειες

λάβουν SCIG περιορίζοντας στο ελάχιστο τον κίνδυνο εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων. Τέλος, ασθενείς που διαμένουν μακριά από κέντρα χορήγησης γ-σφαιρίνης ή έχουν χρονικούς περιορισμούς κατά τις ώρες λειτουργίας τους μπορούν επίσης να επωφεληθούν από τη μετάβαση σε υποδόρια σχήματα.⁴³

Στον πίνακα 6 παρατίθενται τα χαρακτηριστικά της ενδοφλέβιας οδού συγκρινόμενα με τη συμβατική SCIG και την fSCIG. Όπως φαίνεται, η μέθοδος fSCIG εξασφαλίζει όλα τα πλεονεκτήματα της συμβατικής SCIG, ενώ παράλληλα περιορίζει τη συχνότητα εγχύσεων και κατ'επέκταση τους μηνιαίους νυγμούς σε αριθμό ίδιο με αυτόν που απαιτείται με την ενδοφλέβια οδό.

Η σαφής υπεροχή της SCIG σε επίπεδο αυτονομίας και ανεκτικότητας σε συνδυασμό με τις αυξημένες δυνατότητες

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά της ενδοφλέβιας (IV) οδού συγκρινόμενα με την υποδόρια χορήγηση γ-σφαιρίνης (SCIG) και την υποβοηθούμενη από ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση SCIG (fSCIG) μέθοδο.

	IVIg	SCIG	fSCIG
Συχνότητα εγχύσεων	Κάθε 3–4 εβδομάδες	Ημερησίως – κάθε 2 εβδομάδες (έως 16/μήνα)	Κάθε 3–4 εβδομάδες
Χρόνος έγχυσης	2–4 ώρες	1–2 ώρες	1–2 ώρες
Βιοδιαθεσιμότητα (χορηγούμενης δόσης)	100%	60–70%	93%
Τοπικές ΑΕ	Λιγότερες σε σχέση με SCIG	Περισσότερες σε σχέση με IVIG	Παρόμοιες με SCIG
Συστηματικές ΑΕ	Περισσότερες σε σχέση με SCIG	Λιγότερες σε σχέση με IVIG	Παρόμοιες με SCIG
Επιλογές χορήγησης	Ιατρονοσηλευτική παρακολούθηση Απαραίτητα φλεβική οδός	Αυτοχορήγηση Ανεξάρτητα από φλεβική οδό	Αυτοχορήγηση Ανεξάρτητα από φλεβική οδό

IVIg: Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης, ΑΕ: Ανεπιθύμητες ενέργειες

που προσφέρουν οι νέες τεχνολογίες υποδόριας χορήγησης (fSCIG, ταχείας έγχυσης) οδηγούν όλο και περισσότερους ασθενείς στην εγκατάλειψη της ενδοφλέβιας οδού.⁴⁴

4. ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Σε συνεργασία με τον κλινικό ιατρό, οι ασθενείς που μεταβαίνουν σε υποδόρια χορήγηση έχουν την ευελιξία να αναπτύξουν ένα δοσολογικό σχήμα προσαρμοσμένο στον τρόπο ζωής τους. Ο εβδομαδιαίος ή μηνιαίος αριθμός εγχύσεων, η επιλογή μεταξύ χρήσης αντλίας ή χειροκίνητης χορήγησης και ο ρυθμός έγχυσης είναι μεταβλητές που μπορούν να προσαρμοστούν ώστε να ταιριάζουν στο προφίλ κάθε ασθενούς.

Κατά τη μετάβαση από IVIG σε SCIG, η ισοδύναμη μηνιαία δόση προσδιορίζεται συνήθως με έναν από τους παρακάτω τρόπους: (α) Δοσολογία 1:1, όπου η μηνιαία δόση IVIG διαιρείται σε τέσσερις ίσες εβδομαδιαίες SCIG και (β) δοσολογία βάσει περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC), στην οποία η δόση SCIG υπολογίζεται σύμφωνα με φαρμακοκινητικά δεδομένα ώστε να παρέχει μηνιαία έκθεση σε IgG ισοδύναμη με εκείνη της IVIG. Σύμφωνα με τη δεύτερη μέθοδο, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της SCIG είναι χαμηλότερη από εκείνη της IVIG, η εφαρμογή ενός συντελεστή διόρθωσης της δόσης είναι απαραίτητη. Ο συντελεστής αυτός κυμαίνεται από 1,37–1,53 ανάλογα με την περιεκτικότητα του προϊόντος σε IgG (10% και 20%, αντίστοιχα).⁴⁵ Ωστόσο, μια τέτοια αύξηση στη δόση της SCIG μπορεί να είναι περιττή. Συγκριτικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων είναι το ίδιο ανεξαρτήτως προσαρμογής της δόσης. Μάλιστα, η μέση αύξηση των κατώτατων επιπέδων IgG μετά την έγχυση ακολουθώντας τη δεύτερη προσέγγιση ήταν ελαφρώς υψηλότερη.⁴⁶ Σε κάθε περίπτωση, τα επίπεδα IgG ορού και η κλινική ανταπόκριση θα χρησιμοποιηθούν ως γνώμονες ώστε να κατευθύνουν τυχόν αναγκαίες προσαρμογές στη δόση.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σημαντικές πρόοδοι έχουν σημειωθεί στη διαχείριση των αντισωματικών ΠΑΑ τα τελευταία έτη. Η εισαγωγή της ΘΥ στη ρουτίνα της αντιμετώπισης ασθενών με συγγενή ελλείμματα της ανοσίας αποδείχθηκε αδιαμφισβήτητης αξίας, μιας και βελτίωσε ριζικά την πρόγνωση των ασθενών. Η θεραπεία με IVIG μείωσε σημαντικά τη θνητότητα και τη νοσηρότητα και αύξησε το προσδόκιμο ζωής. Η ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της SCIG στην προστασία από λοιμώξεις και τα πρόσθετα οφέλη που επιδεικνύει έναντι της ενδοφλέβιας οδού δίνουν σαφές προβάδισμα στην υποδόρια χορήγηση και συντελούν στη σταδιακή καθιέρωσή της σε πρότυπη θεραπεία. Η προοδευτική έγκριση νέων, βελτιωμένων υποδορίως χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων και η εισαγωγή καινοτόμων τεχνικών στρέφουν την αντιμετώπιση των ΠΑΑ πίσω στις ρίζες της, όταν ο Bruton πρώτος εφάρμοσε τη χορήγηση γ-σφαιρίνης με υποδόρια έγχυση.

Παρά τις αλματώδεις εξελίξεις στην παραγωγική διαδικασία, η αναγκαιότητα για βελτιωτικές τροποποιήσεις του τελικού προϊόντος εξακολουθεί να απασχολεί. Η ανάπτυξη προηγμένων τεχνολογιών κλασματοποίησης και καθαρισμού του πλάσματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την προαγωγή της βιολογικής ασφάλειας και την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης ΑΕ. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη νέων SCIG προϊόντων που θα διευκολύνουν τη χορήγηση μεγαλύτερων όγκων θα προσφέρει πρόσθετες επιλογές για μακροχρόνια ΘΥ υποδορίως. Η υπέρβαση των σχετικών προκλήσεων αναμένεται να βελτιστοποιήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να προσφέρει μεγαλύτερη ευελιξία στον θεραπευτικό σχεδιασμό.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τις πολύτιμες υποδείξεις και το ενδιαφέρον της, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την κυρία Μ. Κανάρη, Διευθύντρια του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία».

ABSTRACT

Immunoglobulin replacement therapy in the management of primary immunodeficiencies: Comparative analysis of routes of administration

C. SPANOPOULOU,¹ T. KONSTANTINIDIS,² C. TSIGALOU,³ D.C. CASSIMOS¹

¹*Pediatric Clinic, General University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, ²Blood Transfusion Center, General University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, ³Laboratory of Microbiology, General University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(3):323–334

The use of immunoglobulin has been a cornerstone in the prevention of recurrent infections in patients with primary immunodeficiencies (PIDs). The currently available administration options are the intravenous (IVIG) and the subcutaneous (SCIG) routes. Numerous studies have indicated equivalent effectiveness in protection against infections in the two methods. Over the past three decades, monthly intravenous administration has been the standard choice of treatment. The subcutaneous route, however, has gradually gained ground and is now preferred by clinicians, given that it presents a low rate of systemic side effects, it does not require venous access and it offers increased independence and scheduling flexibility, being associated with home-based, self-administered treatment. This review provides an overview of the evolutionary stages of immunoglobulin replacement therapy, and the specific characteristics of each route of administration, including their pharmacokinetics and dosage regimens. The inherent differences between the two forms of treatment are discussed, along with the advantages and limitations of each method and the factors to be considered in the selection of the preferred route. IVIG has been associated with a higher incidence of serious, systemic side effects and a lower level of treatment satisfaction. Although SCIG serves as a safe alternative for patients with poor venous access and low tolerability of IVIG, the preferred route of administration is not the same for all patients with PIDs. The different properties of each route of administration should be evaluated in relation to the disease-specific features and the patient's preference, in order to tailor a treatment regimen which meets the needs of the individual patient.

Key words: Immunoglobulin, Immunoglobulin replacement therapy (IRT), Intravenous immunoglobulin (IVIG), Primary immunodeficiencies (PIDs), Subcutaneous immunoglobulin (SGIG)

Βιβλιογραφία

- SCHROEDER DD, DUMAS ML. A preparation of modified immune serum globulin (human) suitable for intravenous administration. Further characterization and comparison with pepsin-treated intravenous gamma globulin. *Am J Med* 1984, 76:33–39
- HSU JL, SAFDAR N. Polyclonal immunoglobulins and hyperimmune globulins in prevention and management of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2011, 25:773–788
- BRUTON OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952, 9:722–728
- NOVARETTI MC, DINARDO CL. Clinical applications of immunoglobulin: Update. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011, 33:221–230
- YONG PL, BOYLE J, BALLOW M, BOYLE M, BERGER M, BLEESING J ET AL. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol* 2010, 135:255–263
- ASIA PACIFIC IMMUNOGLOBULINS IN IMMUNOLOGY EXPERT GROUP. Consensus recommendations for the use of immunoglobulin replacement therapy in immune deficiency. 2nd ed. APIIEG, 2009. Available at: www.allergy.org.au/health-professionals/papers/9-papers/position-papers-guidelines/460-external-position-papers-recommendations-and-guidelines-involving-ascia-members-#s1
- BOYLE ML, SCALCHUNES C. Impact of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment among patients with primary immunodeficiency diseases. *Pharm Policy Law* 2008, 10:133–146
- ORANGE JS, HOSSNY EM, WEILER CR, BALLOW M, BERGER M, BONILLA FA ET AL. 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(Suppl 4):S525–S553
- KAVERI SV, MADDUR MS, HEGDE P, LACROIX-DESMAZES S, BAYRY J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: More than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2011, 164(Suppl 2):2–5
- LONG AA, DENBURG JA, DENT PB. Hypogammaglobulinemia: Therapeutic rationale. *CMAJ* 1987, 137:793–797
- BERGER M. Principles of and advances in immunoglobulin re-

- placement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008, 28:413–437
12. CUNNINGHAM-RUNDLES C, SIEGAL FP, SMITHWICK EM, LION-BOULÉ A, CUNNINGHAM-RUNDLES S, O'MALLEY J ET AL. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984, 101:435–439
 13. FAKHARI Z, FARSAEI S, SABZGHABAEI AM. Predicting factors for the pattern of intravenous immunoglobulin utilization in a Middle Eastern university hospital. *J Res Pharm Pract* 2018, 7:188–194
 14. WASSERMAN RL, MELAMED I, KOBRYNSKI L, PUCK J, GUPTA S, DORALT J ET AL. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: Long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy* 2016, 8:1175–1186
 15. BAYRAKCI B, ERSOY F, SANAL O, KILIÇ S, METIN A, TEZCAN I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr* 2005, 47:239–246
 16. CHAPEL HM, SPICKETT GP, ERICSON D, ENGL W, EIBL MM, BJORKANDER J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000, 20:94–100
 17. OCHS HD, GUPTA S, KIESSLING P, NICOLAY U, BERGER M; SUBCUTANEOUS IgG STUDY GROUP. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006, 26:265–273
 18. ROIFMAN CM, LEVISON H, GELFAND EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987, i:1075–1077
 19. ORANGE JS, GROSSMAN WJ, NAVICKIS RJ, WILKES MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010, 137:21–30
 20. ΣΠΕΛΕΤΑΣ ΜΓ, ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΕ. Πρωτοπαθείς αντισωματικές ανεπάρκειες στους ενήλικες: Σύγχρονη κλινική προσέγγιση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2013, 30:420–435
 21. BONAGURA VR, MARCHLEWSKI R, COX A, ROSENTHAL DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: The IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:210–212
 22. BERGER M, ROJAVIN M, KIESSLING P, ZENKER O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011, 139:133–141
 23. WALDMANN TA, STROBER W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969, 13:1–110
 24. BALLOW M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 2007, 38:122–132
 25. BERGER M, JOLLES S, ORANGE JS, SLEASMAN JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol* 2013, 33:984–990
 26. BALLOW M, SHEHATA N. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy. UpToDate, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intravenous-immune-globulin-ivig-therapy>
 27. JOLLES S. Subcutaneous and intramuscular immune globulin therapy. UpToDate, 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-and-intramuscular-immune-globulin-therapy>
 28. BIENVENU B, COZON G, MATAIX Y, LACHAUD D, ALIX A, HOARAU C ET AL. Rapid push vs pump-infused subcutaneous immunoglobulin treatment: A randomized crossover study of quality of life in primary immunodeficiency patients. *J Clin Immunol* 2018, 38:503–512
 29. DUHEM C, DICATO MA, RIES F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994, 97(Suppl 1):79–83
 30. CANTÚ TG, HOEHN-SARIC EW, BURGESS KM, RACUSEN L, SCHEEL PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 1995, 25:228–234
 31. EMERSON GG, HERNDON CN, SREIH AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 2002, 22:1638–1641
 32. 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, 129:628–634
 33. BICHUETTI-SILVA DC, FURLAN FP, NOBRE FA, PEREIRA CTM, GONÇALVES TRT, GOUVEIA-PEREIRA M ET AL. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol* 2014, 23:442–446
 34. GUO Y, TIAN X, WANG X, XIAO Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018, 9:1299
 35. ROBERTON DM, HOSKING CS. Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: A controlled trial. *Aust Paediatr J* 1988, 24:174–177
 36. ESPANOL T, PREVOT J, DRABWELL J, SONDHI S, OLDING L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: Quality of life and views on treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014, 8:621–629
 37. DALY PB, EVANS JH, KOBAYASHI RH, KOBAYASHI AL, OCHS HD, FISCHER SH ET AL. Home-based immunoglobulin infusion therapy: Quality of life and patient health perceptions. *Ann Allergy* 1991, 67:504–510
 38. GARDULF A, NICOLAY U, MATH D, ASENSIO O, BERNATOWSKA E, BÖCK A ET AL. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:936–942
 39. BERGER M, MURPHY E, RILEY P, BERGMAN GE; VIRTUE TRIAL INVESTIGATORS. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *South Med J* 2010, 103:856–863
 40. KRIVAN G, JOLLES S, GRANADOS EL, PAOLANTONACCI P, OUAJA R, CISÉ OA ET AL. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol* 2017, 6:76–83
 41. JOLLES S, ORANGE JS, GARDULF A, STEIN MR, SHAPIRO R, BORTE M ET AL. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015, 179:146–160

42. SRIAROON P, BALLOW M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015, 35:713–730
43. KOBRYNSKI L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: A new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012, 6:277–287
44. WASSERMAN RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: From subcutaneous to intravenous infusions and back again. *J Clin Immunol* 2012, 32:1153–1164
45. FADEYI M, TRAN T. Calculating the dose of subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency disease in patients switched from intravenous to subcutaneous immunoglobulin without the use of a dose-adjustment coefficient. *P T* 2013, 38:768–770
46. DESAI SH, CHOUKSEY A, POLL J, BERGER M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:854–856

Corresponding author:

D. Cassimos, 26 28th of October street,
681 00 Alexandroupolis, Greece
e-mail: dkasimos@med.duth.gr

.....