



# 5<sup>ο</sup> συμπόσιο για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες Παιδιατρική Ανοσολογία

γ-σφαιρίνη: εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης της



**Ζαϊμάκη Ευαγγελία**

**Νοσηλεύτρια, υπεύθυνη τμήματος Ανοσολογίας Ιστοσυμβατότητας  
Κέντρο πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών - Παιδιατρική Ανοσολογία**

# Ιστορική αναδρομή θεραπειών με γ-σφαιρίνη

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

**1952**

**Πρώτη χορήγηση γ-σφαιρίνης**

Από Ogden Bruton σε αγόρι 8 ετών με ενδομυϊκή χορήγηση<sup>1</sup>

**1980s**

**Χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης**

Εμφανίζονται τα πρώτα ενδοφλέβια σκευάσματα με βελτιωμένες διαδικασίες καθαρισμού IG που μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>3</sup>

**2013**

**Υποβοηθούμενη υποδόρια χορήγηση γ-σφαιρίνης**

Νέα μέθοδος χορήγησης που συνδυάζει το ενδοφλέβιο με το υποδόριο σκεύασμα.

**1950s–1970s**

**Ενδομυϊκή χορήγηση γ-σφαιρίνης**

Έντονος πόνος, άρνηση ασθενών στη θεραπεία και συστηματικές αντιδράσεις σε μεγάλη ομάδα ασθενών

**1990s**

**Συμβατική υποδόρια χορήγηση γ-σφαιρίνης**

Σύσταση συμπυκνωμένου προϊόντος γ-σφαιρίνης<sup>2</sup> με καλή ανεκτικότητα και αποτελέσματα και μεγάλο πλεονέκτημα την χορήγηση κατ'οικον.

1. Bruton, OC. *Pediatrics*. 1952;9:722-729

2. Jolles S. *Immunotargets Ther*. 2013;2;125-133

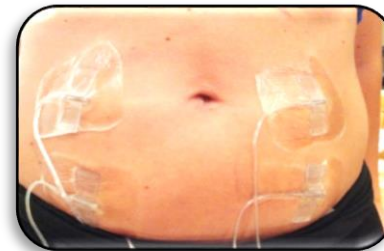
3. IDF guide for nurses: Immunoglobulin therapy for primary immunodeficiency diseases. <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2012/07/2012-IDF-Guide-for-Nurses-FINAL.pdf>. Accessed 10 January 2014

# Χαρακτηριστικά στις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές χορήγησης

Χαρακτηριστικό	Ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη (IGIV)	Συμβατική θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη υποδορίως (IGSC)
Σημεία έγχυσης / μήνα	1 <sup>1</sup>	4+ (εύρος 8-20) <sup>1,2*</sup>
Συχνότητα εγχύσεων	Κάθε 3-4 εβδομάδες <sup>3</sup>	❖ Ημερησίως – εβδομαδιαίως <sup>4</sup>
Βιοδιαθεσιμότητα	100% της χορηγούμενης δόσης <sup>1</sup>	~ 60-70% της χορηγούμενης δόσης <sup>1</sup>
Τοπικές ΑΕ	Χαμηλότερες σε σχέση με την IGSC <sup>4,5</sup>	Υψηλότερες σε σχέση με την IGIV <sup>1,4</sup>
Συστηματικές ΑΕ	Υψηλότερες σε σχέση με την IGSC <sup>4</sup>	Χαμηλότερες σε σχέση με την IGIV <sup>1,4</sup>
Μέγιστο επίπεδο IgG	Υψηλό <sup>6</sup>	Χαμηλό <sup>6</sup>
Επιλογές χορήγησης	Ιατρικονοσηλευτική παρακολούθηση <sup>4</sup> Φλεβική πρόσβαση <sup>4</sup>	Αυτο-χορηγούμενη θεραπεία <sup>4</sup> Δεν υπάρχει φλεβική πρόσβαση <sup>4</sup>

❖ Η μέθοδος της ημερήσιας χορήγησης δεν εφαρμόζεται στη χώρα μας.

\*Με βάση SCIG 20%



1. Wasserman RL. J Clin Immunol. 2011 2. Hizentra PI. CSL Behring. 2014 3. Berger M. Immunol Allergy Clin N Am. 2008 4. Wasserman RL. J Clin Immunol. 2012 5. Church JA et al. J Clin Immunol. 2006 6. Misbah S, et al. Clin Exp Immunol. 2009

## Ποια προβλήματα περιορίζονται σημαντικά με την εφαρμογή της υποδόριας θεραπείας.

- Συστηματικές αντιδράσεις σε μεγάλο αριθμό ασθενών στην ενδοφλέβια θεραπεία ,
- Δυσκολία φλεβικής προσπέλασης κυρίως στα παιδιά,
- Δυσκολία ανεύρεσης κλίνης για την εφαρμογή της θεραπείας
- Εργασιακές /σχολικές ώρες

Η υποδόρια χορήγηση κατ οίκον, εξ ορισμού απαλλάσσει τον ασθενή από την ταλαιπωρία του Νοσοκομείου και ότι συνεπάγεται απ αυτό. Αποτέλεσε λυτρωτική μέθοδος θεραπείας υποκατάστασης για τον ασθενή.

Ο περιορισμός της διάθεσης του υπάρχοντος υποδόριου σκευάσματος, συνέπεσε με την ταυτόχρονη διάθεση στη χώρα της νέας μεθόδου υποδόριας έγχυσης γ – σφαιρίνης

# Η εναλλακτική μέθοδος υποβοηθούμενης υποδόριας χορήγησης ανοσοσφαιρίνης

Καινοτόμος αυτοχορηγούμενη θεραπεία IG, η οποία επιτρέπει τη χορήγηση της δόσης έως και μία φορά το μήνα (3 έως 4 εβδομάδες)\* σε ένα υποδόριο σημείο έγχυσης και με παρόμοια διαδικασία έγχυσης με τη συμβατική.



Η νέα μέθοδος άρχισε να εφαρμόζεται στην χώρα μας τον Σεπτέμβριο του 2015, σε ασθενείς άνω των 17 ετών και αναμένεται έγκριση και για τα παιδιά

\*Η συχνότητα των δόσεων προσαρμόζεται με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο, το συνολικό χρόνο έγχυσης, των επιπέδων IgG και την ανοχή.

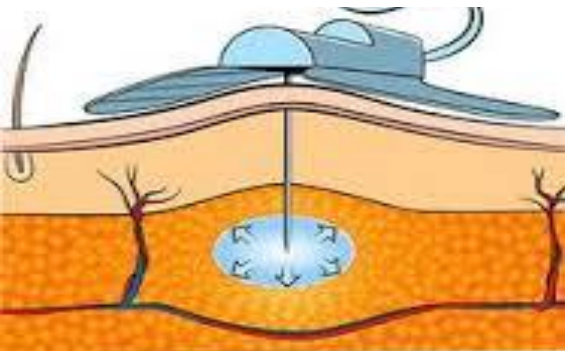
# Πώς χορηγούμε μία πλήρη μηναία δόση ανοσοσφαιρίνης μεγάλου όγκου υποδορίως σε ένα σημείο έγχυσης<sup>3</sup>

Με την προηγηθείσα χορήγηση ενός νέου συστατικού: Την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20). Έχει την ικανότητα / ιδιότητα να αποπολυμερίζει την υαλουρονάνη η οποία αποτελεί φυσικό φραγμό στον υποδόριο ιστό.

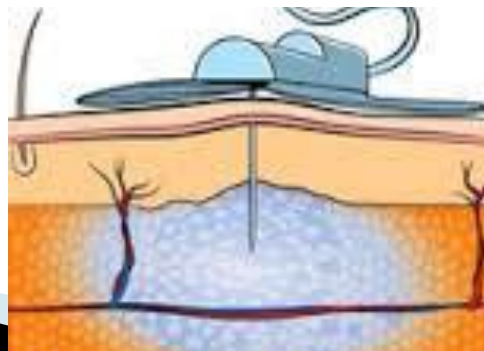
Τι επιτυγχάνει η υαλουρονιδάση; <sup>1,2</sup>

1. Την προσωρινή αύξηση της διαπερατότητας του υποδόριου ιστού<sup>1</sup>
2. Την βελτιωμένη διάχυση και απορρόφηση της ανοσοσφαιρίνης
3. Την βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα της υποδόριας εγχυόμενης ανοσοσφαιρίνης<sup>1,2</sup>

συμβατική



υποβοηθούμενη



1. Bookbinder LH, et al. J Control Release. 2006.
2. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012.
3. ΗγQvia Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντων (ΠΧΠ)

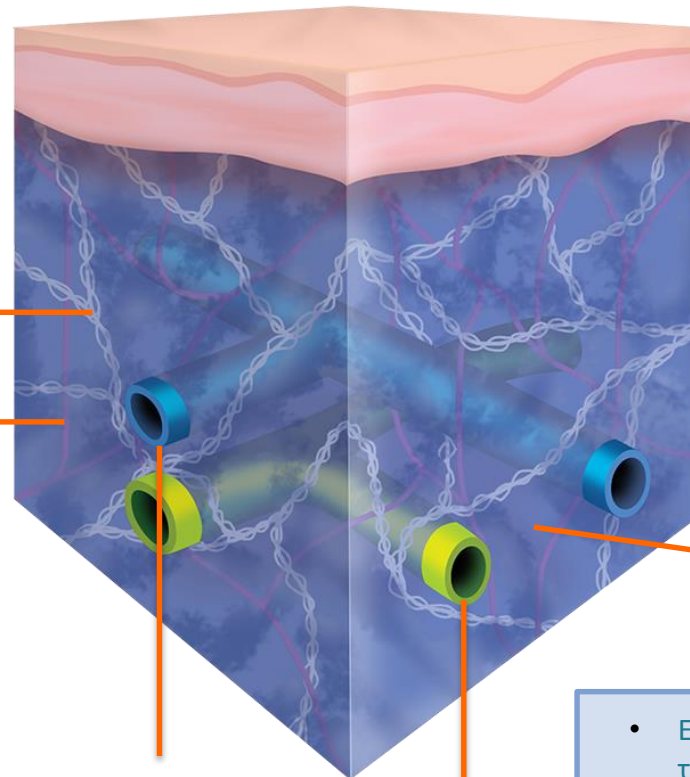
# Ανατομία/δομή του υποδόριου ιστού

## Δομικά συστατικά

Ίνες κολλαγόνου

Ίνες ελαστίνης

- Διατήρηση της δομής του υποδόριου ιστού
- Αργή διαδικασία μεταβολισμού (μήνες έως έτη)



Επιδερμίδα/Χόριο

Υποδόριος ιστός

**Γαλουρονάνη**

(Κολλώδης ουσία  
χρώματος ανοιχτού μωβ)



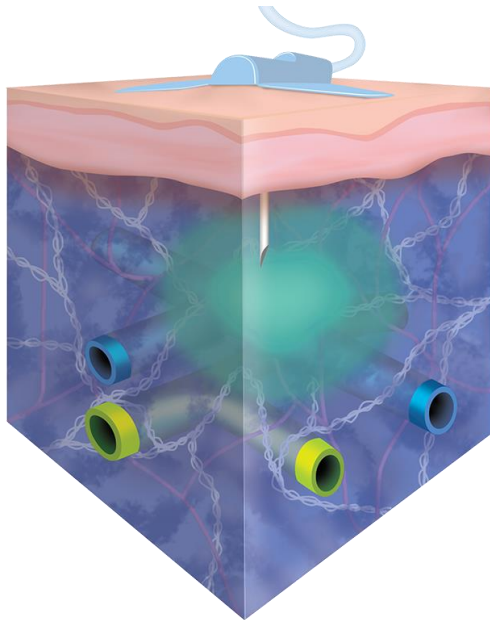
- Επικαλύπτει το χώρο μεταξύ των δομικών συστατικών
- Ταχεία διαδικασία μεταβολισμού (ώρες έως ημέρες)
- Προκαλεί αντίσταση στη ροή του εγχυόμενου προϊόντος μέσω του υποδόριου ιστού

Τριχοειδές

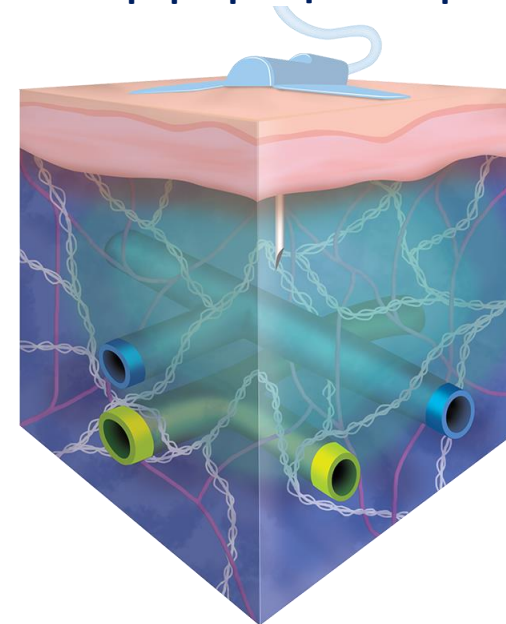
Λεμφικό  
αγγείο

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση μιμείται τη φυσιολογική δραστηριότητα της ενδογενώς παραγόμενης υαλουρονιδάσης. Επιφέρει τον τοπικό αποπολυμερισμό της υαλουρονάνης στον υποδόριο ιστό, μεταβολή η οποία είναι παροδική και αναστρέψιμη<sup>1,2</sup>

Έγχυση rHuPH20



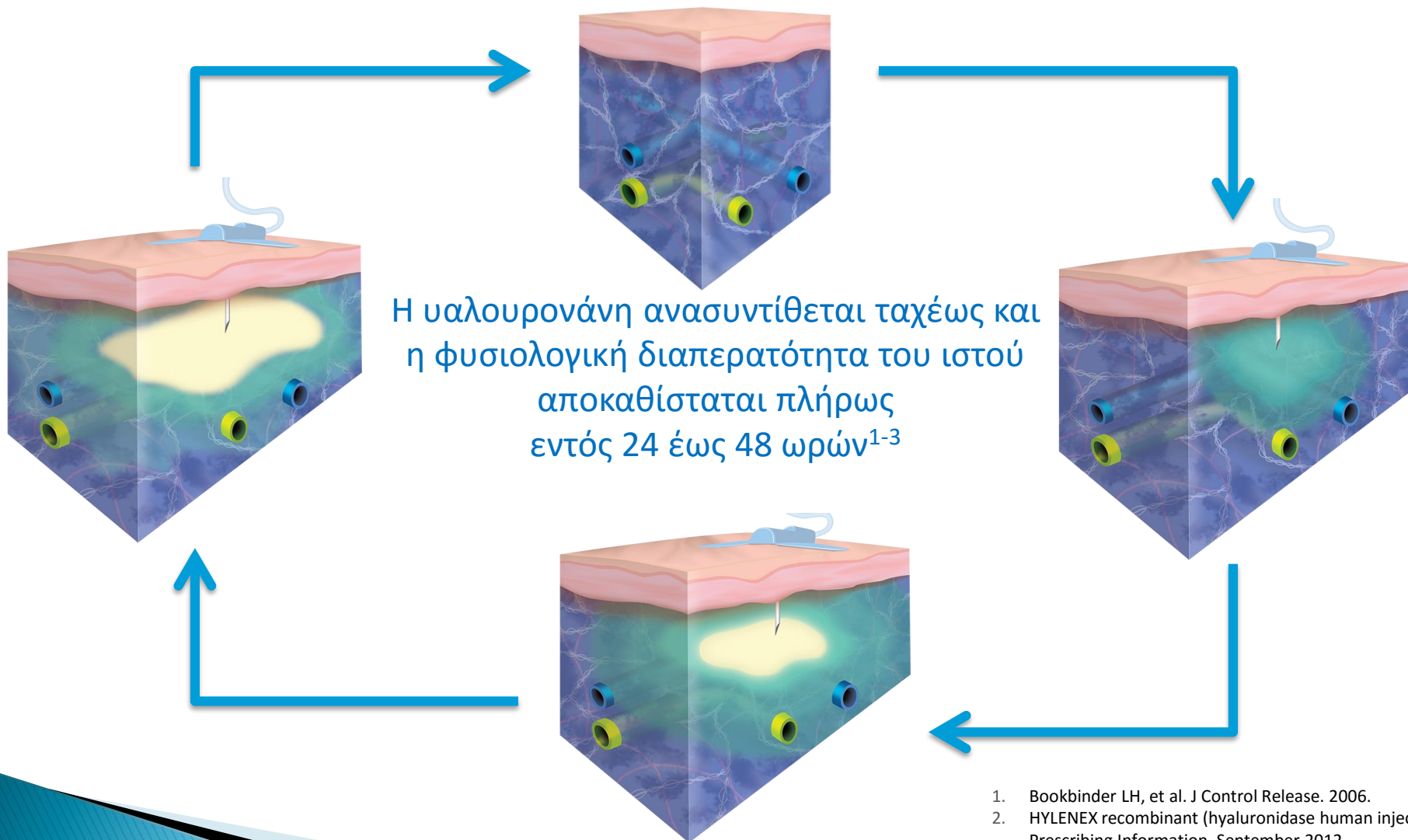
Αποπολυμερισμένη υαλουρονάνη



1. Frost GI. Expert Opin Drug Deliv. 2007.
2. Wasserman RL. J Clin Immunol. 2012.



# Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση αποπολυμερίζει τοπικά, ταχέως και κατά αναστρέψιμο τρόπο την υαλουρονάνη



1. Bookbinder LH, et al. J Control Release. 2006.
2. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection); Prescribing Information. September 2012.
3. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012.

Ο ασθενής εκπαιδεύεται εκ νέου στο Νοσοκομείο. Το νέο σκεύασμα\* περιέχει 2 φιαλίδια και η έγχυση γίνεται βάσει των διεθνών προτύπων με περισταλτική αντλία, γεγονός που διαφοροποιεί την τεχνική από την συμβατική υποδόρια χορήγηση.

Αρχικά χορηγείται η Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20):

Αυξάνει τη διάχυση και απορρόφηση της IgG, επιτρέποντας τη χορήγηση μεγαλύτερων όγκων σε ένα υποδόριο σημείο έγχυσης<sup>1</sup>



Μετάπειτα εγχύεται η ανοσοσφαιρίνη 10% (ανθρώπινη):

Παρέχει τη θεραπευτική δράση

\*Το σκεύασμα διατίθεται σε περιεκτικότητες των  
5-10-20-30gr

1. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012.



## Βασικές αρχές στην εκπαίδευση του ασθενή.

Η έναρξη και η αρχική παρακολούθηση της θεραπείας πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της Ανοσοανεπάρκειας.

Υπόδειξη της οδού, της θέσης και του τρόπου που πρέπει να χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν.

Εκμάθηση του ασθενή στον τρόπο λειτουργίας της περισταλτικής αντλίας.\*

Αυστηρή τήρηση στους κανόνες ασηψίας για την προστασία του ασθενή.

Συστηματική καταγραφή αριθμού παρτίδας του υποδόριου σκευάσματος προκειμένου να υπάρχει συσχετισμός μεταξύ του ασθενή και σκευάσματος.

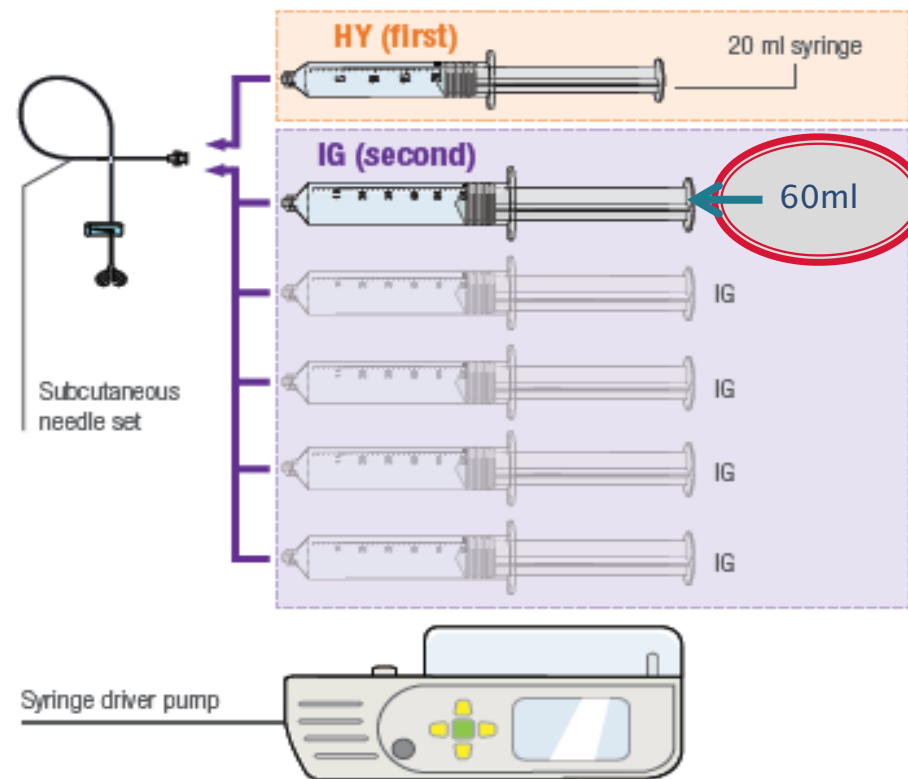
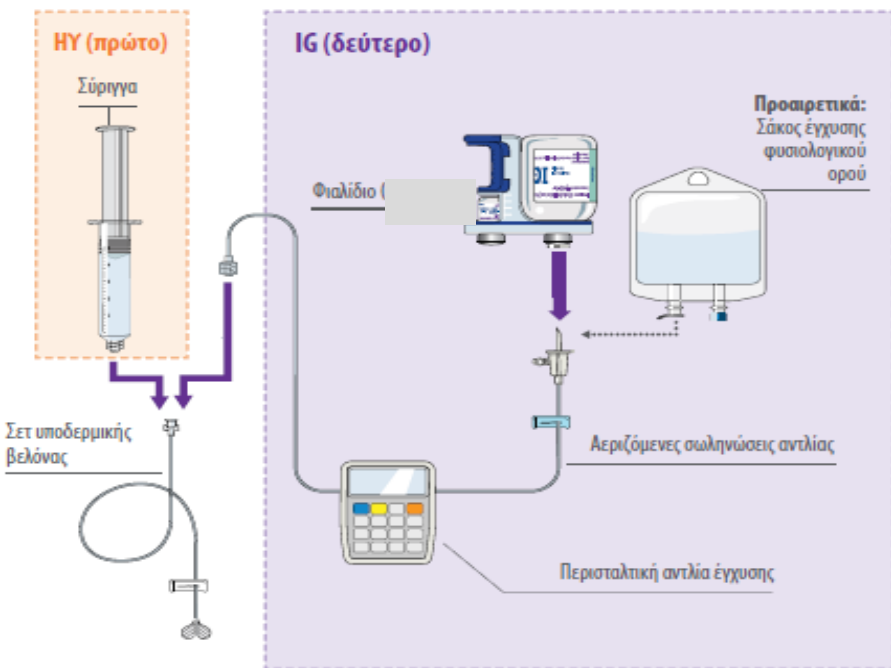
\*Ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιήσει και αντλία σύριγγας

## Η μετάβαση του ασθενή στο νέο τρόπο θεραπείας εφαρμόζεται με το παρακάτω πρωτόκολλο (προπαρασκευαστική περίοδος)

Εβδομάδα μετά την τελευταία δόση IGIV ή IGSC	Έγχυση	Δόση IG
Εβδομάδα 1	1η	δόση 1 εβδομάδας
Εβδομάδα 2	2η	δόση 2 εβδομάδων
Εβδομάδα 3		Καμία έγχυση
Εβδομάδα 4	3η	δόση 3 εβδομάδων
Εβδομάδα 5		Καμία έγχυση
Εβδομάδα 6		Καμία έγχυση
Εβδομάδα 7	4η	δόση 4 εβδομάδων

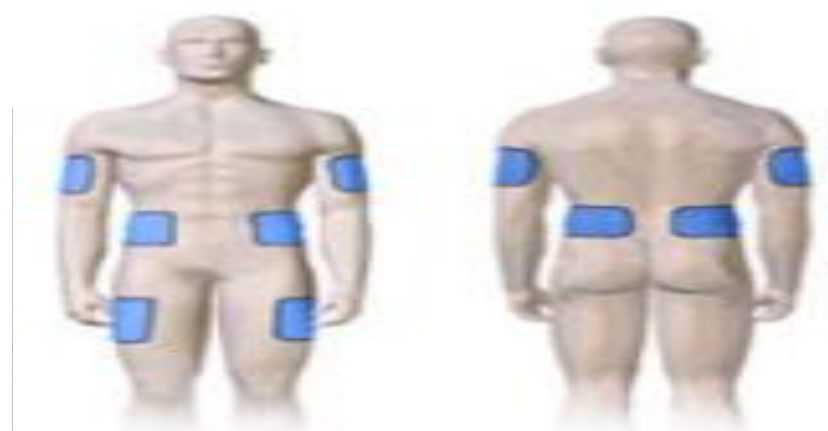
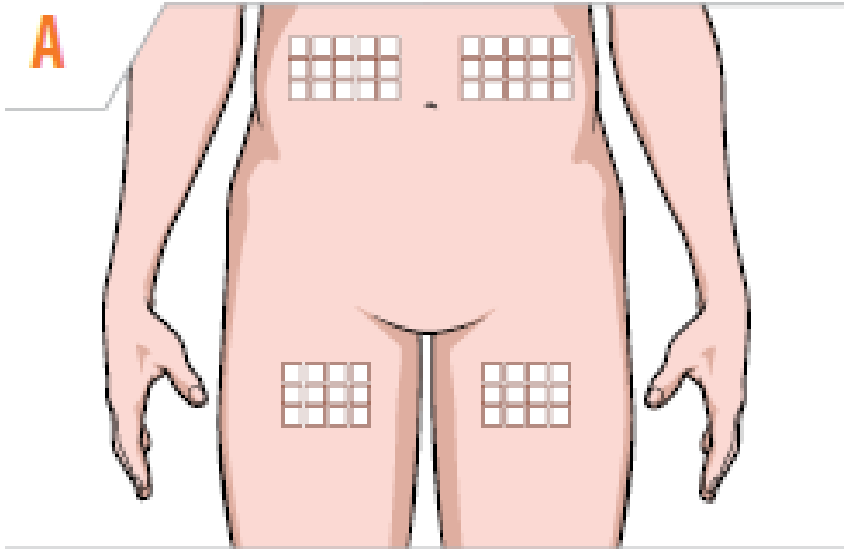
1. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130(4):951–957.
2. ΗγQνία Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντων (ΠΧΠ), Σεπτέμβριος 2015.

# Η χρήση περισταλτικής αντλίας θεωρείται καταλληλότερη, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και αντλία σύριγγας\*



\*Η αντλία σύριγγας θα πρέπει να διαθέτει υποδοχή σύριγγας μεγάλων όγκων και τη δυνατότητα αυξανόμενης και μεγάλης ροής έγχυσης.

Τα σημεία έγχυσης περιορίζονται σε σχέση με τη συμβατική.  
Προτείνεται η περιοχή της άνω κοιλιακής χώρας και οι μηροί.



Σημεία συμβατικής υποδόριας

Αποφυγή περιοχών με:

- ορατά αιμοφόρα αγγεία
- ουλές
- περιοχές με φλεγμονή.

Καλός καθαρισμός της επιφάνειας  
και κάθετη εισαγωγή του καθετήρα  
στο δέρμα



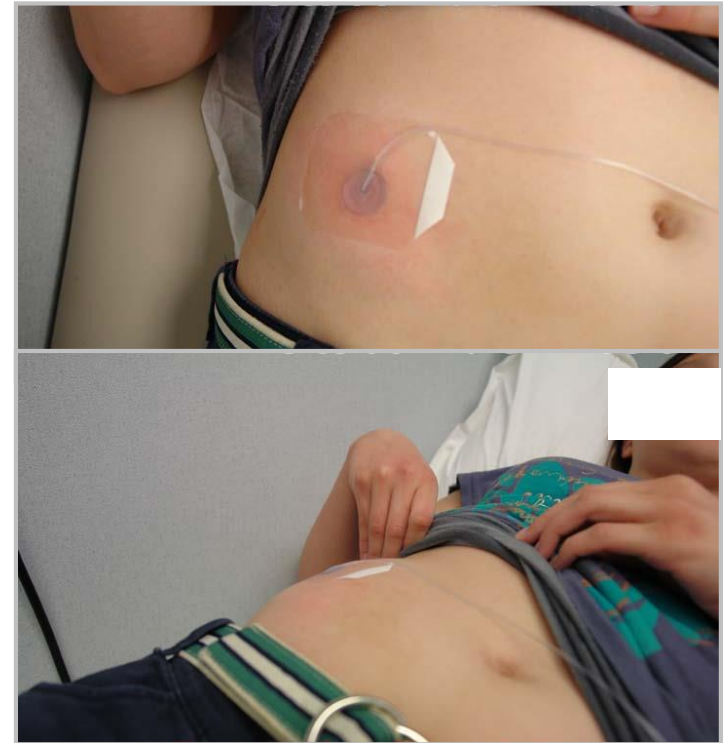
# Εμφάνιση περιοχής κατά την έγχυση

Έναρξη έγχυσης



Το οίδημα στη θέση έγχυσης υποχωρεί εντός 1-3 ημερών.

Ολοκλήρωση έγχυσης



Συνολικός  
εγχυόμενος  
όγκος έως 500 ml

# Χρονική ακολουθία υποβοηθούμενης υποδόριας έγχυσης ανοσοσφαιρίνης:

1.  
Πριν την έγχυση



2.  
Μετά από έγχυση  
300 mL



3.  
Μετά από  
έγχυση 500 mL



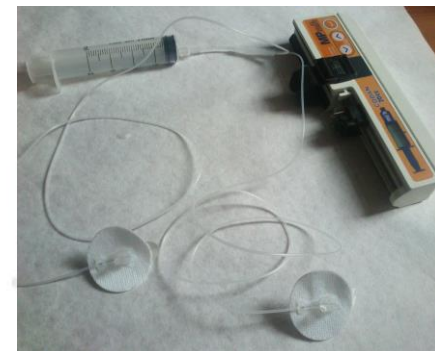
4.  
24 ώρες  
μετά την έγχυση





# Παράδειγμα και χαρακτηριστικά συμβατικής υποδόριας έγχυσης ανοσοσφαιρίνης:

- Τοπικό οίδημα που υποχωρεί σε 1-2 ημέρες
- Μεγαλύτερη άνεση κινητικότητας του ασθενή- μικρότερη φορητή αντλία.
- Μικρότερη διαδικασία στην προετοιμασία του φαρμάκου.
- Περισσότερα ταυτόχρονα τρυπήματα (καθετήρες διπλού αυλού).



# Σύγκριση στα χαρακτηριστικά των εναλλακτικών θεραπειών IGSC, IGIV με την υποβοηθούμενη υποδόρια χορήγηση

## Σε σχέση με τη συμβατική IGSC

- Μειώνει τη συχνότητα θεραπευτικών συνεδριών .
- Μειώνει σημαντικά τον αριθμό τρυπημάτων στον ασθενή
- Βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα των υποδόριων χορηγήσεων πλησιάζοντας αυτήν της ενδοφλέβιας.<sup>2</sup>

## Σε σχέση με την IGIV

- Απαλλάσσει τον ασθενή από τις συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο και την προσπέλαση φλεβικής οδού.
- Μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων<sup>2</sup>
- Περιορίζει την απότομη αύξηση των επιπέδων IgG στο αίμα<sup>2</sup>.

Η ενδοφλέβια πλεονεκτεί στην βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου

- 1. Wasserman RL. J Clin Immunol. 2012.
- 2. Wasserman RL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012.

# Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

## Ενδοφλέβια χορήγηση

Ρίγος, κεφαλαλγία, κακουχία, αδυναμία, πυρετός, κνησμός, εξάνθημα, ναυτία - έμετοι, ταχυκαρδία, πόνοι στο στήθος, δύσπνοια, υπόταση/υπέρταση.

**Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** σοβαρές κεφαλαλγίες, άσηπτος μηνιγγίτιδα.

**Νεφροί** αζωθαιμία, νεφρική ανεπάρκεια.

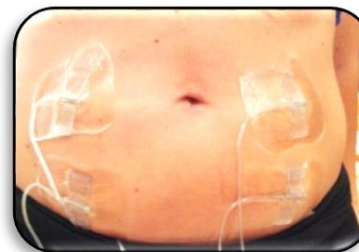
**Θρομβοεμβολικά επεισόδια** θρόμβωση/εγκεφαλικά έμφρακτα,  
έμφρακτα μυοκαρδίου,  
έμβολα στον πνεύμονα,  
σύνδρομο οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας.

**Αναφυλαξία** λόγω χορήγησης και IgE αντισωμάτων.

# Βασικά χαρακτηριστικά στους τρόπους χορήγησης θεραπείας γ-σφαιρίνης

Χαρακτηριστικό	Ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη (IGIV)	Συμβατική θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη υποδορίως (IGSC)	Υποβοηθούμενη υποδόρια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης
Σημεία έγχυσης / μήνα	1	16 (εύρος 12-20)	Κατά κανόνα 1
Συχνότητα εγχύσεων	Κάθε 3-4 εβδομάδες	Ημερησίως-κάθε 2 εβδομάδες	Κάθε 3-4 εβδομάδες
Βιοδιαθεσιμότητα	100% της χορηγούμενης δόσης	~ 60-70% της χορηγούμενης δόσης	~93% της χορηγούμενης δόσης
Τοπικές ΑΕ	Λιγότερες σε σχέση με την IGSC	Περισσότερες σε σχέση με την IVIG	Παρόμοιες με την IGSC
Μέγιστο επίπεδο IgG	Μεγάλο	Χαμηλό	Παρόμοια με IGSC
Συστηματικές ΑΕ	Περισσότερες σε σχέση με την IGSC	Λιγότερες σε σχέση με την IGIV	Παρόμοιες με την IGSC
Επιλογές χορήγησης	Ιατρικονοσηλευτική παρακολούθηση Φλεβική πρόσβαση	Αυτο-χορήγηση Δεν υπάρχει φλεβική πρόσβαση	Αυτο-χορήγηση Δεν υπάρχει φλεβική πρόσβαση

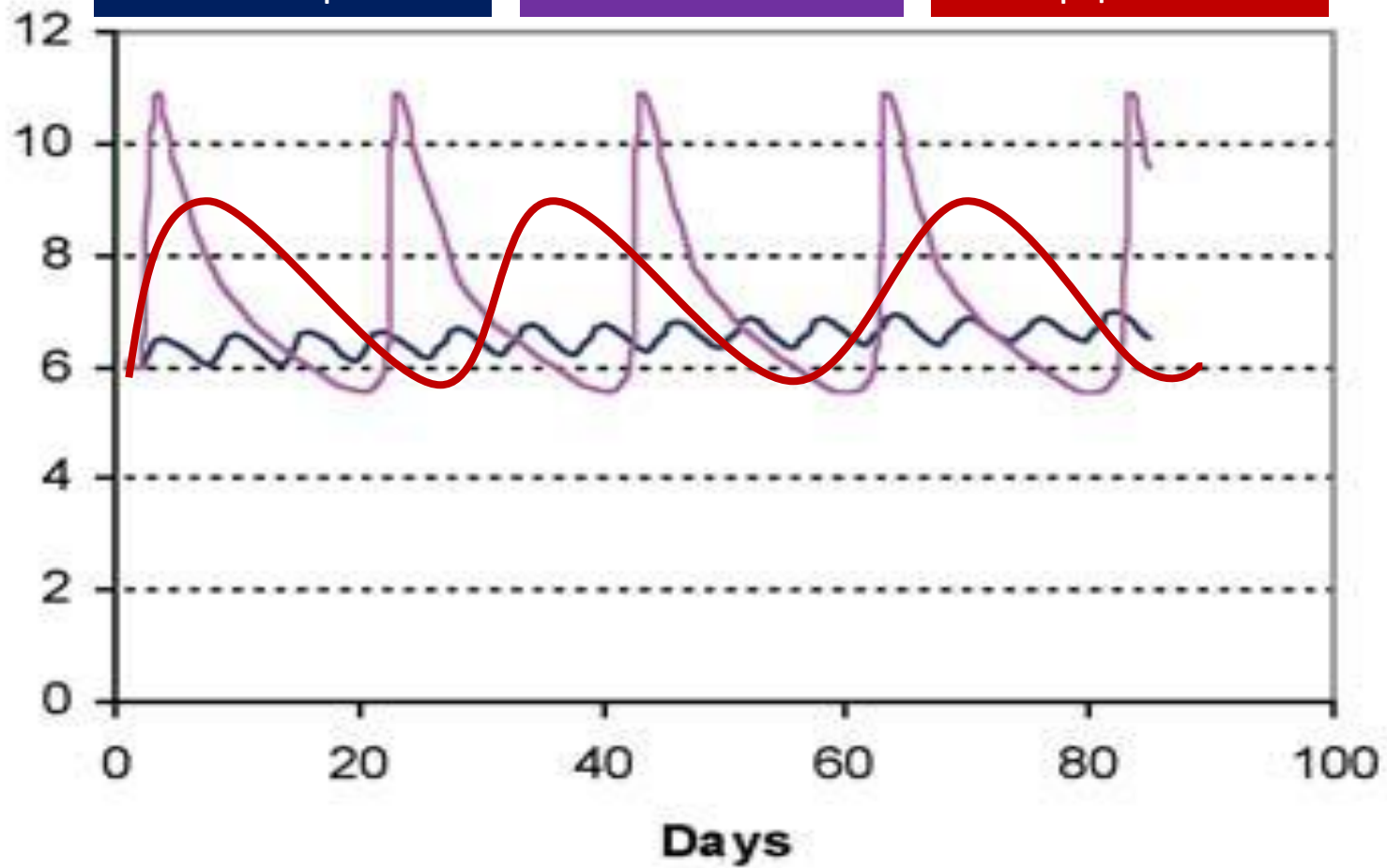
Wasserman RL. Immunotherapy. 2014.  
 Wasserman RL. J Clin Immunology. 2012.  
 Wasserman RL. J Clin Immunol. 2011.  
 Hizentra PI. CSL Behring. 2014.  
 Church JA. J Clin Immunol. 2006.  
 Wasserman et al. J Allergy Clin Immunol. 2012.



Συμβατική  
υποδότη

Ενδοφλέβια

Υποβοηθούμενη  
μηνιαία



Προσαρμοσμένο από Wasserman et al 2012



[dreamstime.com](http://dreamstime.com)

More free time to  
live my life my way.



Ευχαριστώ

Περισσότερος ελεύθερος χρόνος για να ζω τη ζωή με τον τρόπο μου