

Zastosowanie immunoglobulin w praktyce klinicznej – mechanizmy działania, produkcja i obszary terapeutyczne

Streszczenie

Immunoglobuliny stanowią zróżnicowaną grupę produktów biologicznych wykorzystywanych w terapii substytucyjnej oraz immunomodulacyjnej. Ich zastosowanie obejmuje pierwotne i wtórne niedobory odporności, wybrane choroby autoimmunologiczne i neurologiczne, wskazania pediatryczne oraz profilaktykę poekspozycyjną przy użyciu immunoglobulin swoistych. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii zależą od właściwego doboru preparatu, drogi podania, dawki, szybkości infuzji, chorób współistniejących oraz systematycznego monitorowania pacjenta. W niniejszej pracy omówiono mechanizmy działania immunoglobulin, główne obszary zastosowań klinicznych, działania niepożądane, zasady minimalizacji ryzyka oraz praktyczne aspekty monitorowania leczenia.

Słowa kluczowe: immunoglobuliny; IVIG; SCIG; niedobory odporności; immunomodulacja; bezpieczeństwo terapii; monitorowanie; sepsa; produkty osoczopochodne.

Najważniejsze punkty pracy: immunoglobuliny różnią się drogą podania, składem i profilem farmakokinetycznym; mechanizm działania obejmuje funkcje substytucyjne, efektorowe i immunomodulacyjne; bezpieczeństwo terapii zależy od dawki, szybkości infuzji, chorób współistniejących i substancji pomocniczych; w sepsie aktualne wytyczne nie wspierają rutynowego stosowania IVIG u dorosłych, dlatego obszar ten powinien być opisywany jako niestandardowy/off-label.

Wykaz skrótów

Skrót	Znaczenie
AANEM	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AMR	odrzućanie zależne od przeciwciał (antibody-mediated rejection)
ASH	American Society of Hematology
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIDP	przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
Cmax	stężenie maksymalne
Cmin	stężenie minimalne
CMV	cytomegalowirus
CMVIG	immunoglobulina przeciw cytomegalowirusowi
EAN/PNS	European Academy of Neurology / Peripheral Nerve Society
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESOT	European Society for Organ Transplantation
Fc/Fab	fragment Fc – efektorowy; fragment Fab – wiążący antygen
FcRn	neonatalny receptor Fc, uczestniczący w ochronie IgG przed degradacją
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GBS	zespół Guillaina–Barrégo
GMP	Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice)
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease)
HBIG	immunoglobulina przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	antygeny ludzkich leukocytów (human leukocyte antigens)

HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation)
Ig	immunoglobulina
IgA	immunoglobulina klasy A
IgG	immunoglobulina klasy G
IgM	immunoglobulina klasy M
IgRT	terapia substytucyjna immunoglobulinami (immunoglobulin replacement therapy)
IL-1 β	interleukina 1 beta
IMIG	immunoglobuliny domięśniowe
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna
IVIG	immunoglobuliny dożylnie
MAC	kompleks atakujący błonę (membrane attack complex)
MMN	wielooogniskowa neuropatia ruchowa
NAT	badania amplifikacji kwasów nukleinowych (nucleic acid testing)
NETs	zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (neutrophil extracellular traps)
NLRP3	inflamasom NLRP3 – kompleks białkowy uczestniczący w odpowiedzi zapalnej
NK	komórki natural killer
PChN	przewlekła choroba nerek
Ph. Eur.	Farmakopea Europejska (European Pharmacopoeia)
RIG	immunoglobulina przeciw wściekliźnie
S/D	solvent/detergent – metoda inaktywacji wirusów
SCIG	immunoglobuliny podskórne
SID	wtórne niedobory odporności
TEE	zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
TIG	immunoglobulina przeciwtężcowa
Tmax	czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego
Treg	limfocyty T regulatorowe
TRALI	ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (transfusion-related acute lung injury)

UKPIN/BSI	United Kingdom Primary Immunodeficiency Network / British Society for Immunology
VZIG	immunoglobulina przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

Spis treści

1. Wstęp-----	6
2. Budowa i rodzaje immunoglobulin -----	6
3. Rola immunoglobulin w organizmie -----	8
4. Pochodzenie i produkcja immunoglobulin -----	8
4.1. Źródło immunoglobulin – osocze ludzkie -----	8
4.2. Proces frakcjonowania osocza-----	9
4.3. Inaktywacja i usuwanie wirusów oraz zapewnienie bezpieczeństwa mikrobiologicznego -----	9
4.4. Standaryzacja i kontrola jakości-----	10
4.5. Formy preparatów immunoglobulin -----	10
4.5.1. Immunoglobuliny dożyłne (IVIG)-----	11
4.5.2. Immunoglobuliny podskórne (SCIG) -----	11
4.5.3. Immunoglobuliny domięśniowe (IMIG)-----	11
4.6. Specjalistyczne preparaty immunoglobulin -----	11
4.7. Znaczenie technologii produkcji w praktyce klinicznej -----	12
5. Preparaty immunoglobulin – charakterystyka farmaceutyczna i kliniczna -----	12
5.1. Różnice farmaceutyczne pomiędzy preparatami IVIG, SCIG i IMIG -----	12
5.2. Biodostępność i farmakokinetyka immunoglobulin-----	13
5.3. Stabilność preparatów i znaczenie substancji pomocniczych-----	14
5.4. Podział preparatów ze względu na zakres swoistości-----	15
5.4.1. Preparaty poliwalentne -----	15
5.4.2. Preparaty hiperimmunizowane (swoiste) -----	15
5.5. Immunoglobuliny hiperimmunizowane-----	16
5.6. Mechanizmy uzyskiwania preparatów hiperimmunizowanych -----	17
6. Mechanizmy działania immunoglobulin w terapii klinicznej-----	19
6.1. Działanie substytucyjne -----	19
6.2. Neutralizacja, opsonizacja i aktywacja mechanizmów efektorowych-----	19
6.3. Interakcje z receptorami Fc i FcRn -----	20
6.4. Modulacja układu dopełniacza, cytokin i komórek odpornościowych -----	20
7. Zastosowania kliniczne immunoglobulin -----	22
7.1. Pierwotne i wtórne niedobory odporności -----	22
7.2. Choroby autoimmunologiczne i hematologiczne-----	23
7.3. Choroby neurologiczne -----	23
7.4. Pediatria i choroby zapalne naczyń -----	24
7.5. Transplantologia i immunoglobuliny swoiste-----	24
7.6. Intensywna terapia i sepsa -----	26
8. Działania niepożądane i bezpieczeństwo terapii-----	27
8.1. Reakcje infuzyjne i objawy ogólnoustrojowe -----	27
8.2. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe-----	27
8.3. Uszkodzenie nerek i znaczenie substancji pomocniczych -----	28
8.4. Hemoliza, aseptyczne zapalenie opon i inne powikłania -----	28
8.5. Minimalizacja ryzyka -----	28
9. Monitorowanie leczenia immunoglobulinami -----	28
9.1. Ocena przed rozpoczęciem leczenia -----	29
9.2. Monitorowanie podczas podania -----	29
9.3. Ocena skuteczności -----	29
9.4. Ocena bezpieczeństwa po podaniu i w leczeniu przewlekłym -----	29
10. Podsumowanie i kierunki rozwoju -----	30

1. Wstęp

Immunoglobuliny (Ig), znane również jako przeciwciała, stanowią kluczowy element układu odpornościowego człowieka, pełniąc zasadniczą rolę w mechanizmach odporności humoralnej [1]. Są to glikoproteiny produkowane przez dojrzałe limfocyty B oraz komórki plazmatyczne w odpowiedzi na obecność antygenów, takich jak bakterie, wirusy czy toksyny [1–2]. Ich podstawową funkcją jest rozpoznawanie oraz neutralizacja obcych cząsteczek, co umożliwia skuteczną eliminację patogenów z organizmu [2].

Historia zastosowania immunoglobulin w medycynie sięga końca XIX wieku, kiedy to wprowadzono pierwsze próby seroterapii, polegające na podawaniu surowicy zawierającej przeciwciała [3]. Rozwój technologii frakcjonowania osocza w XX wieku, w szczególności metoda Cohna, umożliwił izolację frakcji immunoglobulin i zapoczątkował stosowanie preparatów immunoglobulinowych w praktyce klinicznej [3–4]. W kolejnych latach udoskonalono metody oczyszczania oraz inaktywacji patogenów, co znacząco zwiększyło bezpieczeństwo stosowania tych produktów [4].

Współcześnie immunoglobuliny odgrywają istotną rolę zarówno w terapii substytucyjnej, jak i immunomodulacyjnej [2,5]. Są szeroko stosowane w leczeniu pierwotnych i wtórnych niedoborów odporności, a także w licznych chorobach autoimmunologicznych, neurologicznych oraz zapalnych [5]. Ich zastosowanie obejmuje również medycynę transplantacyjną, pediatrię oraz intensywną terapię [5–6].

Mechanizm działania immunoglobulin jest złożony i wielokierunkowy. Oprócz bezpośredniej neutralizacji patogenów, wpływają one na regulację odpowiedzi immunologicznej poprzez interakcję z receptorami Fc, modulację aktywności komórek układu odpornościowego oraz oddziaływanie na układ dopełniacza [4,7]. Dzięki temu znajdują zastosowanie nie tylko jako element terapii zastępczej, ale również jako narzędzie modulujące nadmierną lub nieprawidłową odpowiedź immunologiczną [7].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki immunoglobulin, ich pochodzenia i metod produkcji, mechanizmów działania oraz omówienie głównych wskazań klinicznych i obszarów terapeutycznych, w których znajdują zastosowanie.

2. Budowa i rodzaje immunoglobulin

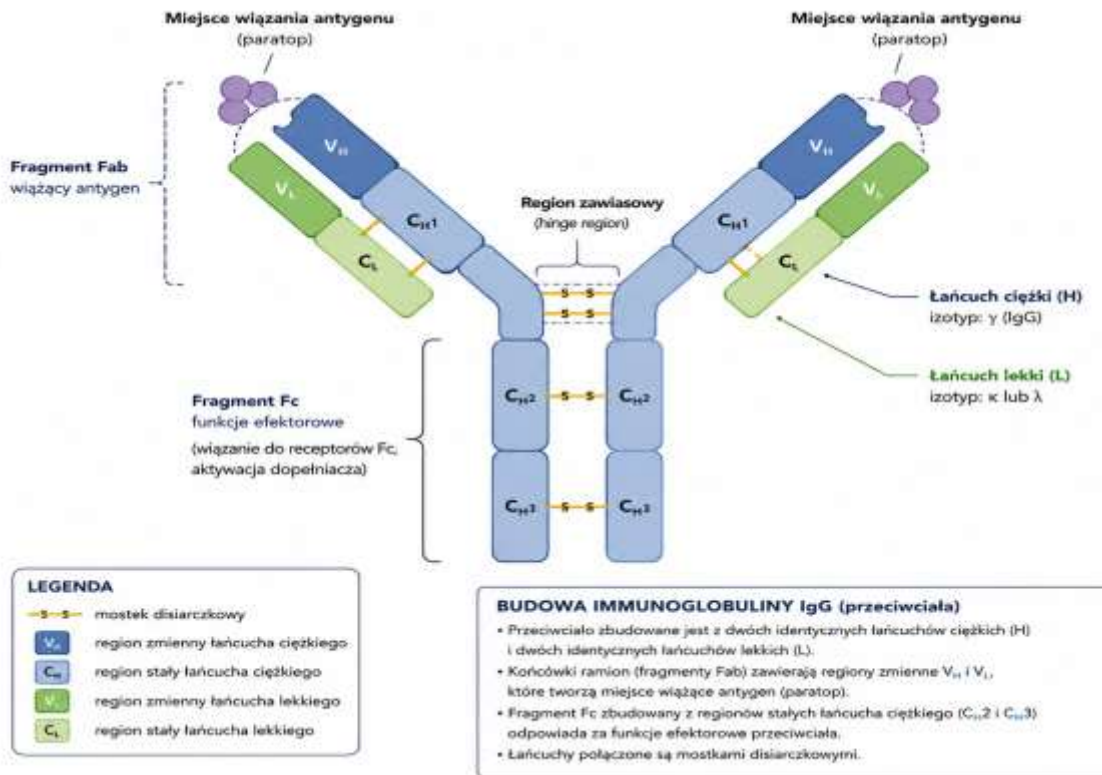
Immunoglobuliny (Ig) są glikoproteinami należącymi do grupy białek osocza, które pełnią funkcję przeciwciał w odpowiedzi immunologicznej. Ich struktura jest wysoce konserwatywna i dostosowana do specyficznego rozpoznawania antygenów [1].

Podstawową jednostką strukturalną immunoglobuliny jest cząsteczka w kształcie litery „Y”, zbudowana z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch identycznych łańcuchów ciężkich (H – heavy chains) oraz dwóch identycznych łańcuchów lekkich (L – light chains), połączonych mostkami disiarczkowymi [1,8]. Każdy łańcuch zawiera regiony zmienne (V – variable) oraz stałe (C – constant). Regiony zmienne odpowiadają za swoistość wiązania antygeny, natomiast regiony stałe determinują funkcje efektorowe przeciwciała [8].

Cząsteczka immunoglobuliny składa się z dwóch głównych fragmentów funkcjonalnych: fragmentu Fab (fragment antigen-binding), odpowiedzialnego za wiązanie antygeny, oraz fragmentu Fc (fragment crystallizable), który odpowiada za aktywację mechanizmów efektorowych układu odpornościowego, takich jak aktywacja układu dopełniacza czy interakcje z receptorami Fc na komórkach immunologicznych [9].

Na podstawie różnic w budowie łańcuchów ciężkich wyróżnia się pięć głównych klas immunoglobulin: IgG, IgA, IgM, IgE oraz IgD [1–2].

Najliczniejszą klasą w surowicy jest IgG, stanowiąca około 70–75% wszystkich immunoglobulin. Charakteryzuje się zdolnością do przechodzenia przez łożysko, co umożliwia przekazywanie odporności biernej z matki na płód. IgG odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi wtórnej oraz w neutralizacji toksyn i wirusów [2].



Rycina 1. Budowa cząsteczki immunoglobuliny. Schemat przedstawia strukturę przeciwciała złożonego z dwóch łańcuchów ciężkich (H) i dwóch lekkich (L), zawierających regiony zmienne (V) odpowiedzialne za wiązanie antygenów oraz regiony stałe (C) determinujące funkcje efektorowe. Wyróżniono fragment Fab odpowiedzialny za wiązanie antygenów oraz fragment Fc odpowiedzialny za interakcję z elementami układu odpornościowego. Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]

Immunoglobulina A (IgA) występuje głównie w wydzielinach błon śluzowych, takich jak ślina, łzy czy wydzielina dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Pełni istotną funkcję w odporności miejscowej, chroniąc organizm przed patogenami wnikającymi przez powierzchnie śluzowe [2].

IgM jest pierwszą immunoglobuliną produkowaną w odpowiedzi pierwotnej. Występuje głównie w postaci pentameru, co zwiększa jej zdolność do wiązania antygenów oraz efektywnej aktywacji układu dopełniacza [2,8].

IgE odgrywa kluczową rolę w reakcjach alergicznych oraz w odpowiedzi przeciw pasożytniczej. Wiąże się z receptorami na powierzchni mastocytów i bazofilów, prowadząc do uwalniania mediatorów zapalnych [2].

Najmniej poznaną klasą jest IgD, która występuje głównie na powierzchni limfocytów B i uczestniczy w ich aktywacji oraz dojrzewaniu [2].

Różnorodność strukturalna immunoglobulin umożliwia im pełnienie szerokiego spektrum funkcji w organizmie, od bezpośredniej neutralizacji patogenów po regulację odpowiedzi immunologicznej [2,9].

3. Rola immunoglobulin w organizmie

Immunoglobuliny odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu, stanowiąc podstawowy element odporności humoralnej. Ich główną funkcją jest rozpoznawanie antygenów oraz inicjowanie mechanizmów prowadzących do ich eliminacji [1–2].

Jednym z podstawowych mechanizmów działania immunoglobulin jest neutralizacja patogenów. Przeciwciała wiążą się bezpośrednio z antygenami, takimi jak toksyny bakteryjne czy wirusy, blokując ich zdolność do wnikania do komórek gospodarza oraz hamując ich aktywność biologiczną [2]. Mechanizm ten odgrywa szczególną rolę w zakażeniach wirusowych oraz w neutralizacji egzotoksyn bakteryjnych.

Kolejną istotną funkcją immunoglobulin jest opsonizacja, polegająca na „opłaszczeniu” patogenu przez przeciwciała, co ułatwia jego rozpoznanie i fagocytozę przez komórki żerne, takie jak makrofagi i neutrofile. Fragment Fc przeciwciała wiąże się z receptorami Fc (FcR) obecnymi na powierzchni fagocytów, co prowadzi do zwiększenia efektywności fagocytozy i eliminacji drobnoustrojów [9]. Mechanizm ten ma kluczowe

znaczenie w obronie przeciwko bakteriom otoczkowym.

Immunoglobuliny uczestniczą również w aktywacji układu dopełniacza, szczególnie poprzez klasyczną drogę aktywacji. Kompleks antygen–przeciwciało, głównie z udziałem IgG i IgM, inicjuje kaskadę reakcji enzymatycznych prowadzących do powstania kompleksu atakującego błonę (MAC, membrane attack complex), który powoduje lizę komórek patogennych [2,9]. Produkty aktywacji dopełniacza pełnią również funkcję chemotaktyczną i prozapalną, wzmacniając odpowiedź immunologiczną.

Istotnym aspektem działania immunoglobulin jest także udział w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity). W tym mechanizmie komórki efektorowe, takie jak komórki NK (natural killer), rozpoznają fragment Fc przeciwciała związanego z komórką docelową, co prowadzi do jej zniszczenia [9].

Immunoglobuliny pełnią również ważną rolę w odpowiedzi wtórnej układu odpornościowego. Po pierwotnym kontakcie z antygenem dochodzi do powstania komórek pamięci immunologicznej, które umożliwiają szybszą i bardziej efektywną produkcję przeciwciał przy ponownym kontakcie z tym samym patogenem [8]. Mechanizm ten stanowi podstawę skuteczności szczepień ochronnych.

Poszczególne klasy immunoglobulin wykazują wyspecjalizowane funkcje. IgA odpowiada za ochronę błon śluzowych, zapobiegając adhezji patogenów do komórek nabłonkowych [2]. IgE uczestniczy w reakcjach alergicznych oraz w odpowiedzi przeciw pasożytniczej poprzez aktywację mastocytów i bazofilów i uwalnianie mediatorów zapalnych [2]. IgM, dzięki swojej strukturze pentamerycznej, jest szczególnie efektywna w aktywacji układu dopełniacza we wczesnej fazie odpowiedzi immunologicznej [2].

Poza funkcjami efektorowymi immunoglobuliny odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Mogą modulować aktywność limfocytów B i T, wpływać na produkcję cytokin oraz uczestniczyć w mechanizmach tolerancji immunologicznej [7]. Właściwości te stanowią podstawę ich zastosowania w terapii immunomodulacyjnej, zwłaszcza w chorobach autoimmunologicznych.

Złożoność funkcji immunoglobulin sprawia, że są one nie tylko elementem obrony organizmu przed patogenami, ale również kluczowym regulatorem homeostazy immunologicznej. Zaburzenia ich ilości lub funkcji mogą prowadzić zarówno do niedoborów odporności, jak i do rozwoju chorób autoimmunologicznych oraz nadwrażliwości [5].

4. Pochodzenie i produkcja immunoglobulin

Immunoglobuliny stosowane w praktyce klinicznej są preparatami otrzymywanymi z ludzkiego osocza, pozyskiwanego od zdrowych dawców. Stanowią one koncentraty przeciwciał, głównie klasy IgG, które zachowują zdolność do rozpoznawania szerokiego spektrum antygenów dzięki różnorodności immunologicznej populacji dawców [4,13].

4.1. Źródło immunoglobulin – osocze ludzkie

Podstawowym surowcem do produkcji immunoglobulin jest osocze ludzkie, które może pochodzić z:

- donacji pełnej krwi
- plazmaferezy

W praktyce przemysłowej dominującą metodą jest plazmafereza, umożliwiająca pozyskanie większych objętości osocza od jednego dawcy przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa dawstwa [13]. Osocze wykorzystywane do produkcji jest poddawane ścisłej kontroli jakości oraz badaniom w kierunku obecności patogenów, takich jak wirusy HBV, HCV czy HIV [14].

W celu zapewnienia odpowiedniej różnorodności przeciwciał stosuje się tzw. „pooling”, czyli łączenie osocza od tysięcy dawców. Dzięki temu końcowy preparat zawiera szerokie spektrum immunoglobulin skierowanych przeciwko różnym antygenom [13].

4.2. Proces frakcjonowania osocza

Kluczowym etapem produkcji preparatów immunoglobulin jest frakcjonowanie osocza ludzkiego oraz jego wieloetapowe oczyszczanie. Historycznie podstawą przemysłowego pozyskiwania białek osocza była metoda frakcjonowania etanolowego opracowana przez Cohna i wsp. w latach 40. XX wieku. Proces ten wykorzystuje różnice w rozpuszczalności białek osocza w zależności od stężenia etanolu, temperatury, pH oraz siły jonowej, umożliwiając rozdział poszczególnych frakcji białkowych. Immunoglobuliny klasy IgG są

izolowane przede wszystkim z frakcji II, stanowiącej podstawowy materiał wyjściowy do dalszych etapów produkcji [4,13].

Współczesne procesy technologiczne stanowią rozwinięcie klasycznej metody Cohna i obejmują szereg etapów oczyszczania mających na celu uzyskanie preparatów o wysokiej czystości, zachowanej aktywności biologicznej oraz wysokim profilu bezpieczeństwa. W zależności od producenta stosowane są różne kombinacje metod chromatograficznych, w tym chromatografia jonowymienna (ion-exchange chromatography), chromatografia powinowactwa (affinity chromatography), chromatografia hydrofobowa (hydrophobic interaction chromatography) oraz chromatografia wykluczania molekularnego (size-exclusion chromatography). Techniki te umożliwiają skuteczne oddzielenie immunoglobulin od pozostałych białek osocza, usunięcie agregatów białkowych, albuminy, lipoprotein, czynników krzepnięcia oraz innych zanieczyszczeń mogących wpływać na bezpieczeństwo lub właściwości farmakologiczne produktu końcowego [13,17–19].

Istotnym elementem współczesnych procesów produkcyjnych jest również zastosowanie precypitacji z wykorzystaniem kwasu kaprylowego (caprylate precipitation), który pozwala na selektywne wytrącanie wielu białek osocza przy jednoczesnym zachowaniu integralności strukturalnej immunoglobulin. Metoda ta, stosowana samodzielnie lub w połączeniu z chromatografią, umożliwia uzyskanie preparatów o niskiej zawartości zanieczyszczeń białkowych oraz ogranicza powstawanie agregatów odpowiedzialnych za część działań niepożądanych związanych z terapią IVIG [13,17].

Celem wieloetapowego procesu frakcjonowania i oczyszczania jest uzyskanie preparatu zawierającego natywne cząsteczki IgG o zachowanej strukturze fragmentów Fab i Fc, wysokiej aktywności biologicznej oraz minimalnej zawartości białek niepożądanych i agregatów. Parametry te mają bezpośredni wpływ na skuteczność kliniczną, właściwości farmakokinetyczne oraz profil bezpieczeństwa gotowych produktów leczniczych [13,17–19].

4.3. Inaktywacja i usuwanie wirusów oraz zapewnienie bezpieczeństwa mikrobiologicznego

Ze względu na pochodzenie z ludzkiego osocza jednym z najważniejszych etapów produkcji preparatów immunoglobulin jest zapewnienie bezpieczeństwa mikrobiologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem eliminacji lub inaktywacji wirusów przenoszonych drogą krwi. Współczesny proces produkcyjny opiera się na zasadzie wielostopniowego zabezpieczenia (multiple viral safety concept), obejmującej kwalifikację dawców, badania przesiewowe każdej donacji i pul osocza, kontrolę procesu technologicznego oraz zastosowanie kilku niezależnych metod inaktywacji i usuwania wirusów [13–14,17–19].

Bezpieczeństwo preparatów immunoglobulin zapewnia się poprzez zastosowanie metod opartych na różnych mechanizmach działania, dzięki czemu możliwe jest skuteczne ograniczenie ryzyka transmisji zarówno wirusów otoczkowych, jak i części wirusów bezotoczkowych. Do najważniejszych metod należą:

- **metoda solvent/detergent (S/D)** – wykorzystuje mieszaninę rozpuszczalnika organicznego i detergentu do selektywnej inaktywacji wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, przy zachowaniu integralności cząsteczek immunoglobulin;
- **pasteryzacja** – polega na ogrzewaniu preparatu, zazwyczaj w temperaturze 60°C przez 10 godzin w obecności odpowiednich substancji stabilizujących, co prowadzi do skutecznej inaktywacji wielu wirusów bez istotnego wpływu na aktywność biologiczną immunoglobulin;
- **nanofiltracja** – umożliwia mechaniczne usuwanie cząstek wirusowych z wykorzystaniem membran o kontrolowanej wielkości porów (najczęściej 15–35 nm), skutecznie eliminując zarówno wirusy otoczkowe, jak i wiele wirusów bezotoczkowych;
- **inkubacja w niskim pH** – polega na utrzymywaniu preparatu w kwaśnym środowisku przez określony czas, co prowadzi do inaktywacji części wirusów wrażliwych na zmiany pH [13,17–19].

Szczególne wyzwanie technologiczne stanowią **wirusy bezotoczkowe**, takie jak **parwovirus B19** oraz **wirus zapalenia wątroby typu A (HAV)**, które wykazują większą oporność na niektóre metody inaktywacji. Ich skuteczne usuwanie uzyskuje się dzięki zastosowaniu odpowiednio zwalidowanych procesów nanofiltracji oraz wieloetapowego oczyszczania preparatu [13,17–19].

Oprócz procedur inaktywacji wirusów bezpieczeństwo preparatów zapewniają również rygorystyczne kryteria kwalifikacji dawców, badania przesiewowe donacji i pul osocza oraz kontrola jakości na wszystkich etapach produkcji. W zależności od obowiązujących wymagań i systemu wytwarzania stosuje się badania

serologiczne oraz molekularne (NAT), a każdy proces produkcyjny podlega walidacji zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), EMA i WHO. Zastosowanie kilku niezależnych metod usuwania i inaktywacji wirusów o odmiennym mechanizmie działania stanowi podstawę wysokiego profilu bezpieczeństwa współczesnych preparatów immunoglobulin [17–19].

4.4. Standaryzacja i kontrola jakości

Gotowe preparaty immunoglobulin podlegają wieloetapowej kontroli jakości mającej na celu zapewnienie ich skuteczności, bezpieczeństwa oraz powtarzalności między kolejnymi seriami produkcyjnymi. Kontrola obejmuje zarówno ocenę właściwości fizykochemicznych produktu, jak i jego aktywności biologicznej oraz bezpieczeństwa mikrobiologicznego [17–19].

Najważniejsze oceniane parametry obejmują:

- oznaczenie całkowitej zawartości IgG oraz ocenę rozkładu podklas immunoglobulin;
- ocenę aktywności biologicznej i integralności funkcjonalnej fragmentów Fab oraz Fc;
- kontrolę zawartości agregatów białkowych i fragmentów immunoglobulin mogących zwiększać immunogenność preparatu;
- badania jałowości oraz oznaczenie poziomu endotoksyn bakteryjnych;
- ocenę parametrów fizykochemicznych, takich jak pH, osmolalność, zawartość stabilizatorów oraz trwałość produktu;
- kontrolę aktywności antykomplementarnej oraz obecności zanieczyszczeń białkowych zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej [17–19].

Szczególne znaczenie ma zachowanie natywnej struktury fragmentu Fc, warunkującej prawidłowe oddziaływanie immunoglobulin z receptorami Fcγ oraz receptorem FcRn, co wpływa zarówno na aktywność immunomodulacyjną preparatu, jak i jego właściwości farmakokinetyczne [7,17].

Każda seria produktu podlega szczegółowej kontroli jakości zgodnie z wymaganiami **European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)**, wytycznymi **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)** oraz wymaganiami agencji regulacyjnych, takich jak **European Medicines Agency (EMA)** i **U.S. Food and Drug Administration (FDA)**. Proces produkcji prowadzony jest zgodnie z zasadami **Good Manufacturing Practice (GMP)**, co zapewnia wysoką powtarzalność jakości oraz bezpieczeństwo współczesnych preparatów immunoglobulin [17–19]

4.5. Formy preparatów immunoglobulin

Współczesne preparaty immunoglobulin różnią się drogą podania, profilem farmakokinetycznym, wskazaniami klinicznymi oraz sposobem prowadzenia terapii. Wybór odpowiedniej postaci zależy od wskazania klinicznego, stanu pacjenta, oczekiwanego czasu uzyskania efektu terapeutycznego, ryzyka działań niepożądanych oraz możliwości prowadzenia leczenia w warunkach ambulatoryjnych lub domowych [5,14].

4.5.1. Immunoglobuliny dożylnie (IVIG)

Immunoglobuliny dożylnie (IVIG) podawane są w postaci infuzji dożylnej i stanowią najczęściej stosowaną formę terapii immunoglobulinami. Zapewniają szybkie osiągnięcie wysokiego stężenia IgG w osoczu, dzięki czemu znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu substytucyjnym, jak i immunomodulacyjnym. Są preferowane przede wszystkim w stanach wymagających szybkiego efektu terapeutycznego, takich jak ostre choroby autoimmunologiczne, wybrane schorzenia neurologiczne oraz ciężkie niedobory odporności [5,12].

4.5.2. Immunoglobuliny podskórne (SCIG)

Immunoglobuliny podskórne (SCIG) podawane są regularnie do tkanki podskórnej, co umożliwia utrzymanie bardziej stabilnych stężeń IgG w surowicy. Terapia SCIG stosowana jest przede wszystkim u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia substytucyjnego, zwłaszcza w pierwotnych i wybranych wtórnych niedoborach odporności. Możliwość samodzielnego podawania preparatu w warunkach domowych poprawia komfort leczenia oraz jakość życia pacjentów [5,12].

4.5.3. Immunoglobuliny domięśniowe (IMIG)

Immunoglobuliny domięśniowe (IMIG) mają obecnie ograniczone zastosowanie kliniczne. Ze względu na

niewielkie objętości podawania oraz mniejszą biodostępność są wykorzystywane głównie w profilaktyce poekspozycyjnej wybranych zakażeń oraz w sytuacjach, w których nie ma możliwości zastosowania preparatów dożylnych lub podskórnych [13–14].

4.6. Specjalistyczne preparaty immunoglobulin

Oprócz standardowych preparatów poliwalentnych IgG stosowanych w terapii substytucyjnej i immunomodulacyjnej dostępne są również **immunoglobuliny swoiste (hiperimmunizowane)**, zawierające wysokie stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko określonym patogenom lub antygenom. Preparaty te otrzymuje się z osocza dawców charakteryzujących się wysokim mianem swoistych przeciwciał, uzyskanym w wyniku naturalnego zakażenia lub szczepienia ochronnego. Znajdują one zastosowanie przede wszystkim w profilaktyce poekspozycyjnej oraz w wybranych sytuacjach klinicznych wymagających natychmiastowego uzyskania odporności biernej [13,17].

Do najważniejszych preparatów immunoglobulin swoistych należą:

- **HBIG (Hepatitis B Immunoglobulin)** – immunoglobulina przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B, stosowana w profilaktyce poekspozycyjnej oraz u biorców przeszczepów wątroby zakażonych HBV;
- **VZIG (Varicella-Zoster Immunoglobulin)** – immunoglobulina przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, wykorzystywana w profilaktyce poekspozycyjnej u osób z grup wysokiego ryzyka;
- **TIG (Tetanus Immunoglobulin)** – immunoglobulina przeciwtężcowa stosowana po ekspozycji na zakażenie *Clostridium tetani*;
- **RIG (Rabies Immunoglobulin)** – immunoglobulina przeciw wściekliznie, stosowana w ramach profilaktyki poekspozycyjnej u osób wcześniej nieszczepionych, gdy istnieją wskazania do RIG; w takim przypadku podawana jest w skojarzeniu ze szczepieniem;
- **CMVIG (Cytomegalovirus Immunoglobulin)** – immunoglobulina przeciw cytomegalowirusowi, rozważana w wybranych sytuacjach transplantacyjnych, zwłaszcza u biorców narządów z wysokim ryzykiem zakażenia CMV; nie stanowi obecnie rutynowej samodzielnej profilaktyki CMV;
- **immunoglobulina anty-D (Rh(D))** – stosowana w profilaktyce konfliktu serologicznego u kobiet RhD-ujemnych po porodzie, poronieniu lub innych sytuacjach związanych z możliwością immunizacji antygenem RhD [13,17].

Należy podkreślić, że immunoglobuliny swoiste różnią się od **antytoksyn pochodzenia zwierzęcego**, takich jak antytoksyna błonicza, która nie jest preparatem ludzkiej immunoglobuliny i nie należy do grupy preparatów immunoglobulin stosowanych we współczesnej immunoprofilaktyce.

Szczególną grupę produktów stanowią preparaty wzbogacone w immunoglobuliny klasy IgM i IgA. Dostępne klinicznie preparaty IgM-enriched, takie jak Pentaglobin®, zawierają zwiększony udział IgM i IgA w porównaniu ze standardowymi preparatami IgG. Wysoka awidność IgM oraz jego zdolność do aktywacji klasycznej drogi dopełniacza stanowią biologiczne uzasadnienie zainteresowania tymi preparatami w ciężkich zakażeniach. Trimodulin należy natomiast do produktów rozwijanych klinicznie, a jego miejsce w terapii powinno być oceniane na podstawie aktualnych danych z badań. Dane dotyczące skuteczności preparatów IgM/IgA-enriched w sepsie są interesujące, ale nadal nie pozwalają na uznanie ich za standardowe leczenie [13,17,20,40].

4.7. Znaczenie technologii produkcji w praktyce klinicznej

Technologia produkcji preparatów immunoglobulin ma istotny wpływ na ich właściwości farmaceutyczne, skuteczność terapeutyczną oraz profil bezpieczeństwa. Chociaż wszystkie preparaty zawierają ludzką immunoglobulinę klasy IgG, nie są one produktami identycznymi. Poszczególni producenci stosują odmienne metody frakcjonowania, oczyszczania, stabilizacji oraz inaktywacji i usuwania wirusów, co może wpływać na właściwości gotowego produktu leczniczego [12–13,17–19].

Różnice pomiędzy preparatami dotyczą między innymi rodzaju zastosowanego stabilizatora, stężenia immunoglobulin, zawartości sodu i śladowych ilości IgA, pH, osmolalności, zawartości agregatów białkowych oraz właściwości fizykochemicznych wpływających na tolerancję leczenia. Parametry te mogą mieć szczególne znaczenie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca, cukrzycą, selektywnym niedoborem IgA, zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub wymagających długotrwałej

terapii immunoglobulinami [5,12,14,17–19].

Zastosowane technologie produkcji wpływają również na zachowanie integralności fragmentów Fab i Fc, które odpowiadają odpowiednio za rozpoznawanie antygenów oraz funkcje efektorowe i immunomodulacyjne przeciwciał. Odpowiedni dobór metod oczyszczania pozwala ograniczyć zawartość agregatów białkowych, aktywatorów układu kalikreina–kinina oraz innych zanieczyszczeń osoczowych, co przekłada się na lepszą tolerancję preparatów i mniejsze ryzyko działań niepożądanych [13,17–19].

Różnice technologiczne mogą wpływać na szybkość infuzji, częstość reakcji niepożądanych, tolerancję leczenia oraz możliwość zastosowania preparatu u pacjentów z określonymi chorobami współistniejącymi. Dlatego przy wyborze lub zmianie produktu warto uwzględnić wskazanie kliniczne, właściwości farmaceutyczne, dotychczasową tolerancję oraz indywidualne czynniki ryzyka pacjenta [5,14,17–19].

5. Preparaty immunoglobulin – charakterystyka farmaceutyczna i kliniczna

5.1. Różnice farmaceutyczne pomiędzy preparatami IVIG, SCIG i IMIG

Preparaty immunoglobulin różnią się nie tylko drogą podania, lecz także właściwościami farmaceutycznymi i farmakokinetycznymi, które wpływają na skuteczność leczenia, bezpieczeństwo terapii oraz komfort pacjenta. Do najważniejszych parametrów różnicujących należą biodostępność, szybkość osiągnięcia stężenia maksymalnego (C_{max}), czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}), okres półtrwania, objętość pojedynczego podania, szybkość infuzji oraz profil zmian stężenia immunoglobulin w surowicy [5,14].

Preparaty dożylnie (IVIG) zapewniają pełną biodostępność oraz szybkie osiągnięcie wysokiego stężenia maksymalnego bezpośrednio po zakończeniu infuzji. Charakterystyczne dla tej drogi podania są znaczne wahania stężenia IgG pomiędzy kolejnymi dawkami, co wynika z wysokiego C_{max} oraz stopniowego spadku stężenia do wartości minimalnych (C_{min}) przed następnym podaniem [5].

Preparaty podskórne (SCIG) wchłaniają się stopniowo z tkanki podskórnej do układu chłonnego, dzięki czemu uzyskiwane stężenia IgG są bardziej stabilne, a różnice pomiędzy C_{max} i C_{min} pozostają niewielkie. Taki profil farmakokinetyczny sprzyja dobrej tolerancji leczenia i umożliwia prowadzenie terapii w warunkach domowych [5,12].

Preparaty domięśniowe (IMIG) mają obecnie ograniczone i zależne od konkretnego produktu zastosowanie kliniczne. Ich właściwości farmakokinetyczne wynikają z powolnego wchłaniania z miejsca podania, a wskazania obejmują m.in. wybrane zastosowania profilaktyczne; nie należy traktować ich jako uniwersalnego zamiennika IVIG lub SCIG [13,22].

Niezależnie od drogi podania, eliminacja IgG pozostaje związana z ochroną przed degradacją zależną od FcRn. Okres półtrwania IgG jest zmienny i zależy m.in. od preparatu, pacjenta oraz stanu klinicznego; średnia wartość dla endogennej IgG wynosi około 3 tygodni [9,41].

Tabela 1. Porównanie preparatów immunoglobulin w zależności od drogi podania

Parametr	IVIG (dożylnie)	SCIG (podskórnie)	IMIG (domięśniowo)
Biodostępność	≈100% po podaniu dożylnym	niższa niż IVIG; zależna od produktu (konwencjonalne SCIG zwykle >60%)	zależna od preparatu i miejsca podania; brak jednej wartości dla całej grupy
C_{max}	szybkie, wysokie	niższe i opóźnione	opóźnione; zależne od preparatu
C_{min}	większe wahania między dawkami	bardziej stabilne stężenia	zależne od preparatu i schematu
T_{max}	bezpośrednio po infuzji	zwykle ok. 2-4 dni	zależny od preparatu
Okres półtrwania (t_{1/2})	zależny od pacjenta i preparatu; IgG średnio ok. 3 tygodni	podobny terminalny okres eliminacji IgG po wchłonięciu	zależny od preparatu; nie należy uogólniać jednej wartości
Częstość podawania	często co 3-4 tygodnie w terapii substytucyjnej; zależna od produktu	zwykle co tydzień lub co 2 tygodnie; zależnie od produktu	zależna od konkretnego wskazania i preparatu
Objętość pojedynczego podania	większa; infuzja dożylna	mniejsza objętość na miejsce podania	mała objętość domięśniowo
Możliwość terapii domowej	zwykle ograniczona	tak, dla odpowiednio dobranych pacjentów	zależna od preparatu i wskazania
Zastosowanie immunomodulacyjne	ustalone dla wybranych wskazań	zależne od produktu i wskazania; mniejsze znaczenie niż IVIG	ograniczone; zależne od produktu
Reakcje miejscowe	rzadkie	częste, zwykle łagodne	możliwe
Główne zastosowanie	terapia substytucyjna oraz wybrane wskazania immunomodulacyjne	głównie terapia substytucyjna; wybrane wskazania immunomodulacyjne	wybrane wskazania profilaktyczne i inne wskazania określone w ChPL

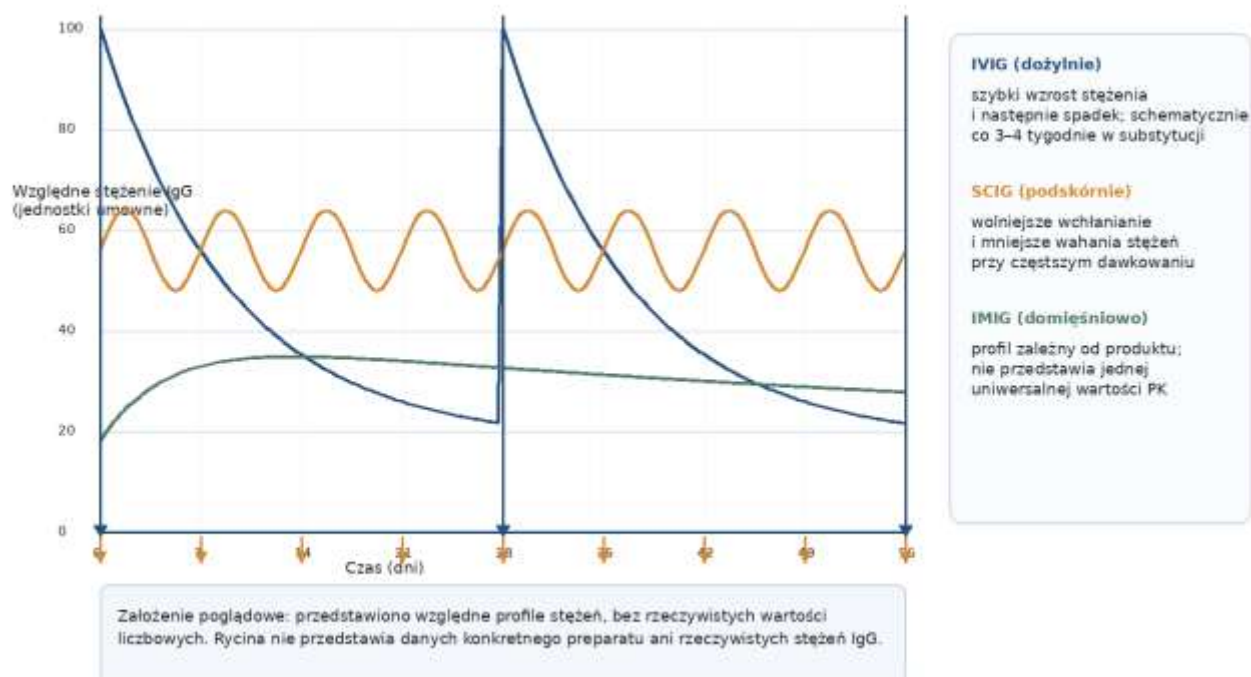
Źródło: opracowanie własne na podstawie [5,12,14,41].

5.2. Biodostępność i farmakokinetyka immunoglobulin

Farmakokinetyka immunoglobulin jest złożona i zależna od drogi podania, właściwości produktu oraz indywidualnych cech pacjenta. IgG wykazuje stosunkowo długi okres półtrwania, ale jego rzeczywista wartość może się różnić w zależności od populacji i stanu klinicznego [5,41].

Podanie dożylnie zapewnia szybkie osiągnięcie wysokiego stężenia w krążeniu, natomiast podanie podskórne wiąże się z wolniejszym wchłanianiem i bardziej stabilnym profilem stężeń przy częstszym dawkowaniu [5,41].

Na farmakokinetykę IgG wpływa również receptor FcRn (neonatal Fc receptor), który chroni IgG przed degradacją i uczestniczy w utrzymaniu jej długiego okresu półtrwania [9,41].

Rycina 2. Profile farmakokinetyczne immunoglobulin w zależności od drogi podania - schemat poglądo

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5,14,41].

Rycina 2. Profile farmakokinetyczne immunoglobulin w zależności od drogi podania (IVIG, SCIG, IMIG) – schemat poglądowy. Przedstawiono orientacyjne różnice w zmianach stężenia IgG w czasie oraz przykładowe schematy dawkowania. Podanie dożylne (IVIG) wiąże się z szybkim osiągnięciem wysokiego stężenia, po którym następuje jego spadek. Podanie podskórne (SCIG) pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego profilu stężeń dzięki częstszemu dawkowaniu, natomiast IMIG charakteryzuje się wolniejszym wchłanianiem, a jego profil zależy od konkretnego preparatu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5,14,41]

5.3. Stabilność preparatów i znaczenie substancji pomocniczych

Preparaty immunoglobulin należą do produktów biologicznych wymagających zachowania wysokiej stabilności podczas procesu produkcji, przechowywania oraz stosowania klinicznego. W celu ograniczenia agregacji białek oraz zachowania aktywności biologicznej producenci stosują różne substancje stabilizujące, których dobór wpływa nie tylko na trwałość preparatu, ale również na jego profil bezpieczeństwa [14,17]. Do najczęściej stosowanych stabilizatorów należą sacharoza, glukoza, maltoza, glicyna, L-prolina, sorbitol oraz – w wybranych preparatach – niewielkie ilości polisorbátu jako substancji pomocniczej ograniczającej adsorpcję białek do powierzchni opakowania [14,17].

Rodzaj zastosowanego stabilizatora może mieć znaczenie kliniczne. Preparaty zawierające sacharozę wiążą z ryzykiem nefropatii osmotycznej, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek. W przypadku innych substancji pomocniczych znaczenie kliniczne zależy od ich stężenia, właściwości produktu oraz stanu pacjenta; dlatego ocenę należy prowadzić na podstawie ChPL konkretnego preparatu [6,14].

Dobór substancji pomocniczych wpływa również na pH, osmolalność, lepkość preparatu oraz komfort prowadzenia infuzji, dlatego różnice pomiędzy poszczególnymi produktami mogą mieć znaczenie podczas kwalifikacji pacjenta do leczenia [14,17].

Tabela 2. Znaczenie substancji pomocniczych w preparatach immunoglobulin

Substancja	Funkcja	Wpływ na właściwości preparatu	Uwagi kliniczne
Sacharoza	stabilizacja białka	zwiększa stabilność; wpływa na osmolalność i lepkość	historycznie wiązana z nefropatią osmotyczną; znaczenie głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka nerkowego
Glukoza	stabilizacja białka	wpływa na osmolalność i lepkość	może mieć znaczenie u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej; zależnie od produktu
Maltoza	stabilizacja białka	wpływa na osmolalność i lepkość	w niektórych preparatach może interferować z oznaczeniami glukozy; zależnie od metody analitycznej
Glicyna	stabilizacja białka, buforowanie	wpływa na stabilność i właściwości fizykochemiczne	szeroko stosowana; znaczenie kliniczne zależy od całego składu produktu
L-prolina	stabilizacja struktury białka	wspiera stabilność preparatu	stosowana w wybranych produktach; ocena na podstawie ChPL
Sorbitol	stabilizacja, regulacja osmolalności	wpływa na osmolalność i właściwości fizykochemiczne	profil kliniczny zależny od dawki i produktu; znaczenie m.in. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolicznymi
Polisorbat 80	środek powierzchniowo czynny	ogranicza adsorpcję białek i może zmniejszać agregację	stosowany w wybranych produktach; znaczenie zależne od formulacji

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6,14,17].

5.4. Podział preparatów ze względu na zakres swoistości

Preparaty immunoglobulin stosowane w praktyce klinicznej można podzielić na **preparaty poliwalentne** oraz **preparaty hiperimmunizowane (swoiste)**. Różnią się one sposobem pozyskiwania osocza, zakresem swoistości przeciwciał oraz głównymi wskazaniami klinicznymi [13,17].

5.4.1. Preparaty poliwalentne

Preparaty poliwalentne zawierają szerokie spektrum przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko licznym bakteriom, wirusom oraz innym antygenom. Otrzymywane są z osocza pochodzącego od dużej liczby zdrowych dawców, dzięki czemu odzwierciedlają odporność populacyjną. Znajdują zastosowanie przede wszystkim w terapii substytucyjnej u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności oraz w leczeniu wybranych chorób autoimmunologicznych i zapalnych, gdzie wykorzystywane są ich właściwości immunomodulacyjne [5,13].

5.4.2. Preparaty hiperimmunizowane (swoiste)

Preparaty hiperimmunizowane zawierają wysokie stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko określonemu patogenowi lub antygenowi. Otrzymywane są z osocza dawców charakteryzujących się wysokim mianem swoistych przeciwciał, uzyskanym w wyniku szczepienia lub przebytego zakażenia. Ze względu na ukierunkowane działanie stosowane są głównie w profilaktyce poekspozycyjnej oraz w wybranych wskazaniach transplantologicznych i położniczych [13,17].

Tabela 3. Podział preparatów immunoglobulin ze względu na zakres swoistości

Rodzaj preparatu	Charakterystyka	Typowe zastosowanie
Poliwalentne	Szerokie spektrum przeciwciał klasy IgG pochodzących z osocza dużej liczby dawców.	Terapia substytucyjna w niedoborach przeciwciał oraz wybrane wskazania immunomodulacyjne.
Hiperimmunizowane (swoiste)	Podwyższone stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko określonemu patogenowi lub antygenowi; uzyskiwane z odpowiednio kwalifikowanego osocza.	Profilaktyka poekspozycyjna oraz wybrane wskazania transplantologiczne, położnicze i inne określone w ChPL.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13,20].

5.5. Immunoglobuliny hiperimmunizowane

Preparaty hiperimmunizowane zawierają wysokie stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko określonemu patogenowi lub antygenowi. Zapewniają swoistą, bierną ochronę immunologiczną, najczęściej w profilaktyce poekspozycyjnej lub w innych określonych sytuacjach klinicznych. Ich działanie jest przejściowe i nie prowadzi do wytworzenia pamięci immunologicznej [13,17,20].

Do najważniejszych preparatów hiperimmunizowanych należą HBIG, VZIG, CMVIG, TIG, RIG oraz immunoglobulina anty-D. Poszczególne preparaty różnią się wskazaniami, drogą podania i populacją docelową [13,17,20].

Preparaty hiperimmunizowane stosowane są przede wszystkim u osób nieszczepionych, z przeciwwskazaniami do szczepień, z ciężkimi niedoborami odporności lub w sytuacjach, w których konieczne jest natychmiastowe uzyskanie ochrony po ekspozycji na czynnik zakaźny. W niektórych krajach dostępne są również preparaty hiperimmunizowane przeciw innym patogenom, między innymi wirusowi zapalenia wątroby typu A, wirusowi odry czy wirusowi krowianki (vaccinia), jednak ich dostępność i zakres wskazań zależą od lokalnych regulacji oraz programów zdrowia publicznego [20].

Tabela 4. Najważniejsze preparaty hiperimmunizowane stosowane klinicznie

Preparat	Przeciwno	Główne zastosowanie
HBIG	wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)	profilaktyka poekspozycyjna; profilaktyka nawrotu HBV po przeszczepieniu wątroby w wybranych strategiach, zwykle w skojarzeniu z leczeniem przeciwwirusowym
VZIG	wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)	profilaktyka poekspozycyjna u osób z grup wysokiego ryzyka, zgodnie z aktualnymi zaleceniami i dostępnością preparatu
CMVIG	cytomegalowirus (CMV)	wybrane sytuacje transplantacyjne wysokiego ryzyka jako uzupełnienie profilaktyki; nie jest rutynową samodzielną profilaktyką CMV
TIG	<i>Clostridium tetani</i>	profilaktyka poekspozycyjna u osób z określonym typem rany i niewystarczającą ochroną przeciw tężcowi; zastosowanie zgodnie z zasadami profilaktyki tężca
RIG	wirus wścieklizny	profilaktyka poekspozycyjna u osób wcześniej nieszczepionych, gdy istnieją wskazania do RIG; stosowana w skojarzeniu ze szczepieniem
Immunoglobulina anty-D	antygen Rh(D)	profilaktyka immunizacji RhD u osób RhD-ujemnych w określonych sytuacjach położniczych i po zabiegach/zdarzeniach związanych z możliwością ekspozycji na krwinki RhD-dodatnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13,17,20].

5.6. Mechanizmy uzyskiwania preparatów hiperimmunizowanych

Preparaty hiperimmunizowane otrzymywane są z osocza starannie wyselekcjonowanych dawców charakteryzujących się wysokim mianem swoistych przeciwciał skierowanych przeciw określonemu patogenowi lub antygenowi. W przeciwieństwie do standardowych preparatów poliwalentnych, których skład odzwierciedla odporność populacyjną, preparaty hiperimmunizowane zawierają **podwyższone stężenie swoistych przeciwciał**, co zwiększa ich potencjał do zapewnienia swoistej ochrony biernej w określonych wskazaniach [13,17,20].

Uzyskanie wysokiego miana przeciwciał u dawców jest wynikiem **naturalnego przebiecia zakażenia** lub **kontrolowanej immunizacji z zastosowaniem szczepień ochronnych**, prowadzących do silnej odpowiedzi humoralnej. Dawcy kwalifikowani do oddawania osocza przechodzą szczegółową ocenę kliniczną i laboratoryjną, obejmującą oznaczenie miana swoistych przeciwciał oraz badania w kierunku chorób zakaźnych, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami dotyczącymi bezpieczeństwa krwi i produktów krwiopochodnych [17–19].

Po zakwalifikowaniu dawców osocze poddawane jest standardowym procesom frakcjonowania, oczyszczania, inaktywacji i usuwania wirusów oraz wieloetapowej kontroli jakości, analogicznie jak w przypadku preparatów poliwalentnych. Dzięki temu uzyskuje się preparaty o wysokiej czystości, zachowanej aktywności biologicznej oraz wysokim profilu bezpieczeństwa mikrobiologicznego [13,17–19].

Wysokie stężenie swoistych przeciwciał sprawia, że preparaty hiperimmunizowane wykazują skuteczniejszą zdolność **neutralizacji patogenów i ich toksyn** niż standardowe preparaty immunoglobulin. Oprócz bezpośredniej neutralizacji wspomagają eliminację drobnoustrojów poprzez **opsonizację**, aktywację **klasycznej drogi dopełniacza** oraz mechanizmy cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (**ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity**), stanowiąc istotny element biernej immunizacji [20]. Największe znaczenie kliniczne preparatów hiperimmunizowanych obserwuje się w okresie bezpośrednio po ekspozycji na czynnik zakaźny, kiedy organizm nie zdążył jeszcze wytworzyć własnej odpowiedzi immunologicznej. Dzięki natychmiastowemu dostarczeniu swoistych przeciwciał możliwe jest ograniczenie namnażania patogenu, zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby lub złagodzenie jej przebiegu. Należy jednak podkreślić, że odporność bierna ma charakter **przejściowy** i nie prowadzi do wytworzenia pamięci immunologicznej [13,20].

Preparaty hiperimmunizowane wykorzystywane są również w wybranych dziedzinach medycyny, między innymi w transplantologii. CMVIG może być rozważana u wybranych biorców narządów jako uzupełnienie strategii profilaktyki CMV, natomiast immunoglobulina anti-D pozostaje podstawowym elementem profilaktyki immunizacji RhD [13,20,39].

Postęp w zakresie technologii frakcjonowania osocza oraz rozwój metod kwalifikacji dawców umożliwiają opracowywanie nowych preparatów hiperimmunizowanych skierowanych przeciw pojawiającym się patogenom. W ostatnich latach prowadzone były badania nad preparatami zawierającymi przeciwciała przeciw wirusom SARS-CoV-2, Ebola, Zika oraz innym patogenom o potencjale epidemicznym, co wskazuje na rosnącą rolę immunoglobulin hiperimmunizowanych we współczesnej medycynie [20].

Rycina 3. Schemat uzyskiwania preparatu hiperimmunizowanego



Źródło: opracowanie własne na podstawie [13,17-20].

6. Mechanizmy działania immunoglobulin w terapii klinicznej

Działanie preparatów immunoglobulin zależy od ich zastosowania klinicznego, dawki, drogi podania oraz właściwości farmaceutycznych produktu. W terapii substytucyjnej immunoglobuliny uzupełniają niedobór przeciwciał klasy IgG, wspierając ochronne funkcje odporności humoralnej. W zastosowaniach immunomodulacyjnych, szczególnie przy stosowaniu większych dawek IVIG, oddziałują natomiast na wiele elementów odpowiedzi immunologicznej. Obejmują one między innymi **neutralizację patogenów, toksyn i wybranych antygenów, modulację receptorów Fc, wpływ na aktywność limfocytów B i T oraz innych komórek efektorowych, a także oddziaływanie na cytokiny i układ dopełniacza**. W konsekwencji efekt kliniczny immunoglobulin nie wynika z pojedynczego mechanizmu, lecz z równoczesnego oddziaływania na wiele wzajemnie powiązanych elementów odpowiedzi immunologicznej [7,9–10].

6.1. Działanie substytucyjne

W pierwotnych oraz wybranych wtórnych niedoborach odporności podstawową funkcją immunoglobulin podawanych dożylnie (IVIG) lub podskórnie (SCIG) jest uzupełnienie niedoboru przeciwciał poprzez dostarczenie szerokiego repertuaru immunoglobulin klasy IgG. Preparaty te zwiększają stężenie IgG w surowicy i **wspierają ochronne funkcje odporności humoralnej**, w tym zdolność do neutralizacji patogenów i toksyn oraz wspomaganie ich eliminacji [5,12,21].

Celem leczenia substytucyjnego nie jest jednak wyłącznie osiągnięcie określonego stężenia IgG, lecz przede wszystkim zmniejszenie częstości i ciężkości zakażeń oraz zapobieganie ich długoterminowym następstwom. Ocena skuteczności terapii powinna zatem uwzględniać przede wszystkim obraz kliniczny pacjenta, w tym częstość zakażeń, konieczność stosowania antybiotykoterapii, hospitalizacje oraz występowanie lub progresję powikłań narządowych [5,21].

W przypadku pierwotnych niedoborów odporności stężenie IgG może stanowić istotny parametr monitorowania terapii, jednak jego wartość należy interpretować w kontekście klinicznym. Konsensus UKPIN/BSI wskazuje, że u większości pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności **korzystne może być utrzymywanie stężenia IgG na poziomie co najmniej 8 g/l**, natomiast u części pacjentów, zwłaszcza z utrzymującymi się zakażeniami lub uszkodzeniem narządowym, może być konieczne osiąganie wyższych wartości. Dawka powinna być dostosowywana przede wszystkim do indywidualnego obciążenia zakażeniami oraz przebiegu choroby [21].

W przypadku wtórnych niedoborów odporności kwalifikacja do leczenia substytucyjnego również powinna być zindywidualizowana. Samo obniżone stężenie IgG nie powinno być traktowane jako jedyne kryterium rozpoczęcia terapii. Należy uwzględnić między innymi częstość i ciężkość zakażeń, odpowiedź na leczenie przeciwdrobnoustrojowe, funkcjonalną odpowiedź humoralną oraz możliwość zastosowania innych metod zapobiegania zakażeniom [21]. Konsensus UKPIN/BSI podkreśla, że wartości progowe IgG mają charakter pomocniczy, a decyzja o rozpoczęciu i modyfikacji leczenia powinna uwzględniać pełny obraz kliniczny pacjenta.

IVIG i SCIG różnią się profilem farmakokinetycznym wynikającym z drogi podania. Po podaniu dożylnym IgG jest bezpośrednio dostępne w krążeniu, co prowadzi do szybkiego zwiększenia jego stężenia. Podanie podskórne wiąże się natomiast ze stopniowym wchłanianiem immunoglobuliny z tkanki podskórnej, co pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego profilu stężeń IgG i ograniczenie ich wahań pomiędzy kolejnymi podaniami [5,12,22].

Wybór drogi podania powinien uwzględniać stan kliniczny pacjenta, dotychczasową tolerancję leczenia, dostęp naczyniowy, możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych oraz preferencje pacjenta. Aktualna wytyczna EMA dotycząca SCIG/IMIg obejmuje zastosowanie ludzkiej immunoglobuliny m.in. w pierwotnych i wtórnych niedoborach odporności. Obecna **rewizja 2 została przyjęta przez CHMP 16 marca 2026 r.** i zastąpiła wcześniejszą rewizję z 2015 r. [22].

6.2. Neutralizacja, opsonizacja i aktywacja mechanizmów efektorowych

Immunoglobuliny wiążą antygeny drobnoustrojów i toksyny, ograniczając ich zdolność do adhezji, penetracji komórek oraz wywoływania efektów biologicznych. Przeciwciała ułatwiają również opsonizację patogenów i

ich fagocytozę przez neutrofile oraz makrofagi za pośrednictwem receptorów Fc. W zależności od klasy i podklasy immunoglobuliny przeciwciała mogą także uczestniczyć w aktywacji klasycznej drogi dopełniacza, wspierając eliminację drobnoustrojów i kompleksów immunologicznych [8–9].

Znaczenie aktywacji dopełniacza jest szczególnie istotne w odpowiedzi przeciwko niektórym bakteriom, w tym bakteriom otoczkowym. IgM, dzięki swojej pentamerycznej strukturze i wysokiej awidności, jest szczególnie skutecznym aktywatorem klasycznej drogi dopełniacza po związaniu z antygenem. Właściwości IgM, obejmujące również zdolność do neutralizacji antygenów i toksyn oraz wspomaganie opsonizacji, stanowią jedno z biologicznych uzasadnień zainteresowania preparatami immunoglobulin wzbogaconymi w IgM i IgA jako terapią wspomagającą w ciężkich zakażeniach [8–9].

Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania preparatów wzbogaconych w IgM i IgA w sepsie wskazują na możliwą korzyść w wybranych populacjach pacjentów, jednak wyniki badań nie są w pełni spójne, a pewność dowodów pozostaje ograniczona. Metaanalizy, w tym badania obejmujące populację noworodków i dzieci, wskazują na potencjalną korzyść kliniczną ze stosowania preparatów wzbogaconych w IgM, w tym możliwe zmniejszenie śmiertelności, jednak heterogeniczność badań oraz ograniczona liczba wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych nie pozwalają obecnie na jednoznaczne określenie ich miejsca w standardowym postępowaniu w sepsie [16,23–24,40]. Aktualne wytyczne Surviving Sepsis Campaign 2026 sugerują niestosowanie IVIG u dorosłych z sepsą lub wstrząsem septycznym jako rutynowej terapii [16]. Nie wyklucza to dalszego badania preparatów IgM/IgA-enriched, dla których dostępne dane pozostają niejednoznaczne i wymagają lepszych badań randomizowanych.

6.3. Interakcje z receptorami Fc i FcRn

Fragment Fc immunoglobulin odpowiada za interakcje z receptorami Fcγ obecnymi na wielu komórkach układu odpornościowego, w tym na makrofagach, monocytach, komórkach dendrytycznych oraz neutrofilach. W chorobach autoimmunologicznych wysokie dawki IVIG mogą modulować funkcję receptorów Fcγ, między innymi poprzez wpływ na równowagę pomiędzy receptorami aktywującymi i hamującymi, w tym na sygnalizację związaną z receptorem hamującym FcγRIIb. Mechanizmy te mogą prowadzić do zmniejszenia aktywacji i funkcji efektorowych komórek odpornościowych w wybranych chorobach autoimmunologicznych [7,10,25,42].

Istotnym elementem immunomodulacyjnego działania IVIG jest również interakcja z neonatalnym receptorem Fc (FcRn), który odpowiada za ochronę IgG przed degradacją lizosomalną i uczestniczy w utrzymaniu jej przedłużonego okresu półtrwania. Wysokie stężenia IgG po podaniu IVIG mogą prowadzić do częściowego wysycenia FcRn, zmniejszając recykling endogennej IgG i zwiększając jej katabolizm, w tym potencjalnie patogennych autoprzeciwciał. Mechanizm ten jest jednym z proponowanych wyjaśnień szybkiego, choć często przejściowego działania IVIG w niektórych chorobach autoimmunologicznych zależnych od autoprzeciwciał [7,10].

Do immunomodulacyjnego działania IVIG może również przyczyniać się obecność przeciwciał o aktywności antyidiotypowej, które mogą rozpoznawać regiony zmienne (idiotypy) określonych autoprzeciwciał i ograniczać ich zdolność do wiązania docelowych antygenów. Wykazano, że przeciwciała antyidiotypowe obecne w preparatach IVIG mogą neutralizować wybrane autoprzeciwciała, stanowiąc jeden z potencjalnych mechanizmów działania immunomodulacyjnego tych preparatów. Znaczenie tego mechanizmu może jednak różnić się w zależności od choroby i rodzaju autoprzeciwciał [4].

6.4. Modulacja układu dopełniacza, cytokin i komórek odpornościowych

IVIG mogą ograniczać uszkodzenie tkanek zależne od aktywacji dopełniacza poprzez wiązanie wybranych składników kaskady oraz ograniczanie ich depozycji na powierzchni komórek docelowych. Mechanizm ten może mieć znaczenie w chorobach, w których uszkodzenie tkanek jest związane z obecnością autoprzeciwciał oraz nadmierną aktywacją dopełniacza [7,9,42].

Działanie immunomodulacyjne immunoglobulin obejmuje również wpływ na komórki układu odpornościowego, w tym limfocyty B i T, komórki dendrytyczne, makrofagi oraz limfocyty T regulatorowe (Treg). IVIG mogą modulować prezentację antygenów, produkcję cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz aktywność i proliferację wybranych populacji limfocytów. Wpływ na limfocyty T regulatorowe może sprzyjać przywracaniu równowagi immunologicznej i ograniczeniu nadmiernej odpowiedzi zapalnej [7,10].

Badania eksperymentalne wskazują również, że IVIG mogą wpływać na przeżycie i funkcję autoreaktywnych limfocytów B, w tym poprzez indukcję apoptozy oraz ograniczenie ich różnicowania do komórek plazmatycznych produkujących autoprzeciwciała. Mechanizm ten może przyczyniać się do ograniczenia odpowiedzi autoimmunologicznej, jednak jego znaczenie może różnić się w zależności od choroby i jej mechanizmu immunopatologicznego [7].

Coraz więcej badań eksperymentalnych wskazuje również na możliwość wpływania IVIG na tworzenie zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (NETs, neutrophil extracellular traps), które uczestniczą w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych i przewlekłych stanów zapalnych. Modulowanie procesu NETosis może ograniczać uwalnianie składników prozapalnych i wtórne uszkodzenie tkanek, jednak znaczenie tego mechanizmu w działaniu klinicznym IVIG pozostaje przedmiotem dalszych badań. [26] IVIG mogą również wpływać na ekspresję genów związanych z odpowiedzią immunologiczną i procesami zapalnymi oraz modulować aktywność szlaków sygnałowych uczestniczących w produkcji mediatorów zapalenia. Badania eksperymentalne wskazują ponadto na możliwość wpływania IVIG na aktywność inflammasomu NLRP3 i wytwarzanie prozapalnych cytokin, w tym IL-1 β . Znaczenie tego mechanizmu w działaniu klinicznym IVIG pozostaje jednak nieustalone i wymaga dalszego potwierdzenia [7,27,42]. Opisane mechanizmy mogą mieć znaczenie dla działania klinicznego IVIG w chorobach, w których immunoglobuliny znajdują zastosowanie, między innymi w małopłytkowości immunologicznej (ITP), chorobie Kawasaki, zespole Guillaina–Barrégo (GBS), przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN) [5,7,12,15].

Tabela 5. Główne mechanizmy działania immunoglobulin i ich znaczenie kliniczne

Mechanizm	Opis	Najważniejsze znaczenie kliniczne
Substytucja IgG	Uzupełnienie niedoboru przeciwciał i zwiększenie stężenia IgG w surowicy.	PID/SiD; redukcja zakażeń i zapobieganie ich następstwom; leczenie przewlekłe.
Neutralizacja i opsonizacja	Wiązanie antygenów drobnoustrojów i toksyn oraz ułatwienie ich eliminacji przez mechanizmy efektorowe.	Ochrona przeciwnieinfekcyjna i bierna immunoprofilaktyka.
Modulacja receptorów Fcγ	Wpływ na sygnalizację receptorów aktywujących i hamujących oraz funkcje komórek efektorowych.	Wybrane choroby autoimmunologiczne; jeden z mechanizmów działania wysokich dawek IVIG.
Interakcja z FcRn	Wpływ na recykling IgG i katabolizm przeciwciał przy wysokich stężeniach IgG.	Potencjalne ograniczenie czasu utrzymywania się autoprzeciwciał; mechanizm wspierający wytłuszczenie działania IVIG.
Wpływ na dopełniacz	Ograniczanie aktywacji i depozycji składników dopełniacza w określonych modelach zapalenia.	Choroby zależne od autoprzeciwciał i aktywacji dopełniacza.
Modulacja komórek i cytokin	Wpływ na limfocyty B i T, komórki dendrytyczne, makrofagi, Treg i mediatorzy zapalne.	Znaczenie w wielu wskazaniach immunomodulacyjnych, zależnie od choroby.
Wpływ na limfocyty B autoreaktywne	Możliwy wpływ na przeżycie i różnicowanie autoreaktywnych limfocytów B.	Potencjalne ograniczenie odpowiedzi autoimmunologicznej; głównie dane eksperymentalne.
Modulacja NETs	Możliwy wpływ na tworzenie zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (NETs).	Potencjalne ograniczenie mediatorów zapalenia; mechanizm nadal badany.
Modulacja inflammasomu NLRP3	Możliwy wpływ na aktywność szlaków zapalnych, w tym NLRP3 i IL-1 β .	Potencjalny mechanizm przeciwwzapalny; znaczenie kliniczne wymaga dalszego potwierdzenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7,9-10,25-27,41-42].

W terapii substytucyjnej podstawowym celem stosowania immunoglobulin jest zapewnienie odpowiedniej ochrony przed zakażeniami poprzez uzupełnienie niedoboru przeciwciał. Skuteczność leczenia ocenia się przede wszystkim na podstawie przebiegu klinicznego, w tym częstości i ciężkości zakażeń oraz występowania powikłań. W terapii immunomodulacyjnej celem jest natomiast ograniczenie nieprawidłowej lub nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, a uzyskanie efektu klinicznego może wynikać z jednoczesnego oddziaływania immunoglobulin na wiele elementów układu odpornościowego. Z tego względu dawkowanie, sposób monitorowania oraz kryteria oceny skuteczności powinny być dostosowane do celu terapii, wskazania klinicznego i indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

7. Zastosowania kliniczne immunoglobulin

Mechanizmy działania immunoglobulin opisane w poprzednim rozdziale znajdują odzwierciedlenie w szerokim zakresie ich zastosowań klinicznych. W zależności od celu terapii immunoglobuliny mogą być stosowane jako leczenie substytucyjne w niedoborach przeciwciał, jako leczenie immunomodulacyjne w wybranych chorobach autoimmunologicznych, hematologicznych, neurologicznych i zapalnych, a także jako preparaty swoiste wykorzystywane w profilaktyce poekspozycyjnej lub w określonych sytuacjach klinicznych. Zakres zastosowania zależy od rodzaju preparatu, jego składu, drogi podania oraz wskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

W praktyce klinicznej istotne jest rozróżnienie pomiędzy zastosowaniem immunoglobulin w terapii substytucyjnej, immunomodulacyjnej oraz profilaktyce lub leczeniu poekspozycyjnym z wykorzystaniem immunoglobulin swoistych. Poszczególne zastosowania różnią się nie tylko celem terapeutycznym, ale również dawkowaniem, sposobem monitorowania oraz poziomem i rodzajem dostępnych dowodów naukowych. Należy ponadto odróżnić wskazania zgodne z rejestracją danego produktu od zastosowań opartych na aktualnych wytycznych oraz zastosowań pozarejestacyjnych (off-label), których zasadność powinna być oceniana indywidualnie na podstawie dostępnych danych klinicznych [5,12,14].

7.1. Pierwotne i wtórne niedobory odporności

W pierwotnych niedoborach odporności związanych z zaburzeniami odpowiedzi humoralnej terapia substytucyjna immunoglobulinami jest uznawana za podstawową metodę zapobiegania zakażeniom u pacjentów z istotnym niedoborem przeciwciał. Jej celem jest uzupełnienie niedoboru IgG oraz zmniejszenie częstości i ciężkości zakażeń i ich następstw. Korzystny efekt leczenia wynika przede wszystkim z uzyskania odpowiedniej ochrony przeciwniekcyjnej, dlatego wartości stężenia IgG należy interpretować w kontekście obrazu klinicznego. Szczegółowe zasady oceny skuteczności i monitorowania terapii przedstawiono w rozdziale 9 [5,12,21].

We wtórnych niedoborach odporności zaburzenia produkcji lub utrata immunoglobulin mogą być następstwem choroby podstawowej albo jej leczenia. Szczególne znaczenie mają choroby limfoproliferacyjne, w tym przewlekła białaczka limfocytowa i szpiczak mnogi, a także terapie prowadzące do długotrwałego zaburzenia funkcji limfocytów B, w szczególności leczenie ukierunkowane na ich deplecję. Hipogammaglobulinemia może występować również w następstwie utraty białek, między innymi w zespołach nerczycowych lub enteropatiach z utratą białka [28,31].

Kwalifikacja do terapii substytucyjnej w przypadku wtórnego niedoboru przeciwciał powinna być szczególnie staranna. Samo obniżone stężenie IgG nie stanowi w każdym przypadku wystarczającego wskazania do rozpoczęcia leczenia. Należy uwzględnić przede wszystkim częstość, ciężkość i charakter zakażeń, odpowiedź na leczenie przeciwdrobnoustrojowe, funkcjonalną odpowiedź humoralną, możliwość zastosowania profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej oraz potencjalną odwracalność przyczyny niedoboru. Jeżeli jest to możliwe, w pierwszej kolejności należy dążyć do leczenia choroby podstawowej lub ograniczenia czynnika wywołującego wtórną hipogammaglobulinemię [28–29,31].

W wybranych grupach pacjentów, szczególnie z chorobami hematologicznymi i nawracającymi lub ciężkimi zakażeniami, terapia substytucyjna może zmniejszać ryzyko kolejnych zakażeń. Dostępne dane wskazują jednak, że decyzja o zastosowaniu immunoglobulin powinna być indywidualizowana, a IgRT należy rozpatrywać w kontekście innych strategii zapobiegania zakażeniom, w tym profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej i leczenia przyczyny niedoboru. W badaniu porównującym IgRT z profilaktyką antybiotykową u pacjentów z hipogammaglobulinemią wtórną do chorób hematologicznych obie strategie były analizowane jako element zapobiegania zakażeniom, co dodatkowo podkreśla potrzebę indywidualizacji wyboru postępowania [29–30].

Ważnym elementem postępowania jest również okresowa ponowna ocena zasadności kontynuowania terapii. W przeciwieństwie do wielu pierwotnych niedoborów przeciwciał, wtórna hipogammaglobulinemia może mieć charakter przejściowy, szczególnie po zakończeniu leczenia wywołującego zaburzenia odporności. U wybranych pacjentów możliwe jest zatem zmniejszenie intensywności terapii, a w przypadku ustąpienia przyczyny niedoboru i poprawy funkcji humoralnej — rozważenie zakończenia substytucji. Decyzja taka powinna być podejmowana na podstawie ponownej oceny klinicznej i immunologicznej pacjenta [21,28–29,31].

7.2. Choroby autoimmunologiczne i hematologiczne

W pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) dożylne immunoglobuliny (IVIG) stosuje się przede wszystkim w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie zwiększenie liczby płytek krwi. Dotyczy to zwłaszcza istotnego klinicznie krwawienia, wysokiego ryzyka krwawienia lub konieczności pilnego wykonania zabiegu. IVIG mogą być również stosowane w połączeniu z glikokortykosteroidami, gdy wymagane jest uzyskanie szybszej odpowiedzi niż można oczekiwać po samym leczeniu steroidowym [5,32]. Wytyczne ASH wskazują IVIG jako jedną z możliwości leczenia pierwszoliniowego ITP, szczególnie w sytuacjach wymagających szybkiego zwiększenia liczby płytek.

Odpowiedź na IVIG w ITP pojawia się zwykle stosunkowo szybko, jednak ma charakter przejściowy. Z tego względu immunoglobuliny są najczęściej wykorzystywane jako leczenie krótkoterminowe lub pomostowe, umożliwiające ograniczenie ryzyka krwawienia do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie ukierunkowane na dłuższą kontrolę choroby. Wybór postępowania powinien uwzględniać nasilenie krwawienia, liczbę płytek, choroby współistniejące, planowane zabiegi oraz wcześniejszą odpowiedź na leczenie [32].

Poza ITP immunoglobuliny znajdują zastosowanie w wybranych chorobach autoimmunologicznych, jednak siła dowodów klinicznych jest zróżnicowana i zależy od konkretnej jednostki chorobowej. W niektórych wskazaniach IVIG stanowią uznaną opcję terapeutyczną, podczas gdy w innych są rozważane przede wszystkim w ciężkim lub opornym przebiegu choroby, gdy leczenie standardowe jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub niewystarczająco szybko kontroluje aktywność choroby. Takie podejście jest szczególnie istotne w rzadkich chorobach autoimmunologicznych, w których możliwość przeprowadzenia dużych randomizowanych badań klinicznych jest ograniczona [5,12]. Europejskie zalecenia dotyczące zastosowania wysokich dawek IVIG w chorobach dermatologicznych również podkreślają znaczenie indywidualnej kwalifikacji oraz ograniczoną dostępność wysokiej jakości danych dla części rzadkich wskazań. W chorobach hematologicznych zastosowanie IVIG jest bardziej zróżnicowane i nie powinno być automatycznie rozszerzane na wszystkie stany związane z autoimmunizacją. Poza ITP istnieją sytuacje, w których immunoglobuliny mogą być rozważane jako leczenie wspomagające lub ratunkowe, jednak dla części tych zastosowań dane kliniczne są ograniczone. Dlatego decyzja o zastosowaniu IVIG powinna wynikać z konkretnego wskazania klinicznego, aktualnych wytycznych oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka, a nie wyłącznie z obecności procesu autoimmunologicznego [5,12].

Warto podkreślić, że immunomodulacyjne zastosowanie IVIG nie oznacza automatycznie przewagi nad terapią standardową. Wybór immunoglobulin powinien uwzględniać dostępne dowody skuteczności, charakter i ciężkość choroby, pilność uzyskania odpowiedzi oraz profil bezpieczeństwa leczenia. Takie podejście pozwala odróżnić wskazania, w których skuteczność IVIG została dobrze udokumentowana, od zastosowań opartych głównie na mniejszych badaniach, doświadczeniu klinicznym lub konsensusie ekspertów [5,12,32].

7.3. Choroby neurologiczne

Choroby neurologiczne stanowią istotny obszar zastosowania immunoglobulin w terapii immunomodulacyjnej. IVIG znajdują zastosowanie między innymi w zespole Guillaina–Barrégo (GBS), przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN), przy czym zakres wskazań i siła dowodów dotyczących ich skuteczności różnią się pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi [33–34]. Aktualny konsensus AANEM z 2023 r. wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów przemawiających za stosowaniem IVIG w CIDP, GBS u dorosłych oraz MMN [33].

W zespole Guillaina–Barrégo IVIG stanowią jedno z podstawowych metod leczenia immunomodulacyjnego w ostrej fazie choroby. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EAN/PNS zaleca się podanie IVIG w dawce 0,4 g/kg mc. przez 5 dni u pacjentów, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, szczególnie gdy leczenie rozpoczyna się w ciągu 2 tygodni od początku osłabienia; w wybranych przypadkach rozpoczęcie terapii do 2–4 tygodni od początku objawów również może być rozważane. Alternatywną metodą leczenia jest wymiana osocza. Wytyczne nie zalecają rutynowego stosowania drugiego kursu IVIG u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem [34].

W CIDP IVIG lub kortykosteroidy są zalecane jako leczenie początkowe w typowej CIDP oraz jej wariantach. W leczeniu podtrzymującym mogą być stosowane IVIG, SCIG lub kortykosteroidy, przy czym wybór metody powinien być dostosowany do odpowiedzi klinicznej, tolerancji leczenia oraz indywidualnych potrzeb pacjenta [15]. U pacjentów stabilnych klinicznie SCIG stanowią alternatywę dla przewlekłego leczenia IVIG i mogą umożliwiać prowadzenie terapii w warunkach domowych oraz ograniczenie konieczności uzyskiwania dostępu żylnego.

W wieloogniskowej neuropatii ruchowej IVIG są uznaną metodą leczenia immunomodulacyjnego, szczególnie u pacjentów z istotnym upośledzeniem funkcji ruchowych. W przeciwieństwie do CIDP, w MMN kortykosteroidy nie są zalecane jako standardowa terapia, a u pacjentów odpowiadających na IVIG może być konieczne leczenie podtrzymujące, którego schemat powinien być indywidualizowany [33].

W przypadku przewlekłego leczenia immunoglobulinami istotne jest regularne dokumentowanie obiektywnej odpowiedzi klinicznej, obejmującej między innymi ocenę siły mięśniowej, sprawności chodu, stopnia niepełnosprawności, funkcjonowania w życiu codziennym oraz jakości życia. Ocena skuteczności powinna uwzględniać również możliwość stopniowej redukcji dawki lub wydłużenia odstępów pomiędzy podaniami, jeżeli pozwala na to stabilny przebieg choroby. U odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów z CIDP można również rozważyć zmianę drogi podania z IVIG na SCIG [5,15,33].

7.4. Pediatria i choroby zapalne naczyń

Jednym z najlepiej ugruntowanych zastosowań immunoglobulin w pediatrii jest leczenie **choroby Kawasaki**, będącej ostrym zapaleniem naczyń, w którym szczególne znaczenie ma ryzyko zajęcia tętnic wieńcowych. IVIG stanowią podstawę leczenia ostrej fazy choroby i powinny być podane możliwie wcześnie po ustaleniu rozpoznania. Standardowy schemat obejmuje jednorazowe podanie IVIG w dawce **2 g/kg mc.** Wczesne zastosowanie terapii istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju zmian w tętnicach wieńcowych, w tym tętniaków. Leczenie IVIG jest zwykle prowadzone w połączeniu z terapią kwasem acetylosalicylowym, zgodnie z aktualnymi zaleceniami i indywidualną oceną ryzyka [35].

Aktualizacja American Heart Association z 2024 r. podkreśla znaczenie wczesnego rozpoznania i leczenia choroby Kawasaki oraz identyfikacji pacjentów obciążonych większym ryzykiem rozwoju zmian w tętnicach wieńcowych. U dzieci z wysokim ryzykiem oporności na IVIG lub wystąpienia tętniaków tętnic wieńcowych można rozważyć zastosowanie dodatkowej terapii przeciwzapalnej, w tym glikokortykosteroidów lub innych leków immunomodulacyjnych. Postępowanie powinno być dostosowane do indywidualnego profilu ryzyka oraz obrazu klinicznego pacjenta [35,36].

U części pacjentów może wystąpić **oporność na początkowe leczenie IVIG**, definiowana klinicznie przez utrzymywanie się lub nawrót gorączki po zakończeniu terapii. W takich przypadkach konieczna jest ponowna ocena stanu klinicznego oraz ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a dalsze postępowanie może obejmować ponowne podanie IVIG lub zastosowanie dodatkowego leczenia przeciwzapalnego zgodnie z aktualnymi zaleceniami [35,36].

Immunoglobuliny znajdują zastosowanie również u dzieci z **pierwotnymi i wybranymi wtórnymi niedoborami odporności**, gdzie są stosowane przede wszystkim jako leczenie substytucyjne, a także w określonych chorobach neurologicznych, hematologicznych i autoimmunologicznych. W przypadku przewlekłej terapii substytucyjnej wybór pomiędzy IVIG i SCIG powinien uwzględniać wiek i masę ciała dziecka, dostęp naczyniowy, tolerancję leczenia, możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych oraz preferencje pacjenta i jego opiekunów [5,25,26].

Warto jednak podkreślić, że zastosowanie IVIG w innych dziecięcych chorobach zapalnych naczyń nie ma tak szeroko ugruntowanej pozycji jak w chorobie Kawasaki i powinno być oceniane indywidualnie, zgodnie z rozpoznaniem oraz aktualnymi zaleceniami dla konkretnej jednostki chorobowej.

7.5. Transplantologia i immunoglobuliny swoiste

W transplantologii immunoglobuliny mogą być wykorzystywane w wybranych sytuacjach związanych z odpowiedzią humoralną przeciwko przeszczepowi. W szczególności IVIG stanowią element niektórych protokołów desensytyzacji pacjentów uczulonych na antygeny HLA, których celem jest zmniejszenie obciążenia przeciwciałami anti-HLA i zwiększenie możliwości przeprowadzenia transplantacji. W praktyce

IVIG stosuje się najczęściej w skojarzeniu z wymianą osocza lub immunoabsorpcją, a w wybranych protokołach również z innymi metodami immunomodulacji. Europejskie zalecenia ESOT wskazują, że w przypadku pacjentów wysoko uczulonych, u których znalezienie zgodnego dawcy jest mało prawdopodobne, można rozważyć desensytyzację z zastosowaniem wymiany osocza lub immunoabsorpcji uzupełnianych IVIG i/lub przeciwciałem anti-CD20 [37].

IVIG mogą być również stosowane w wybranych przypadkach odrzucania zależnego od przeciwciał (antibody-mediated rejection, AMR), jako element schematów mających na celu ograniczenie poziomu lub aktywności przeciwciał skierowanych przeciwko przeszczepowi. Należy jednak podkreślić, że optymalne postępowanie w AMR zależy od rodzaju przeszczepu, obrazu klinicznego i immunologicznego oraz czasu wystąpienia powikłania, a jakość dowodów dotyczących poszczególnych schematów leczenia pozostaje zróżnicowana. Zastosowanie IVIG powinno zatem wynikać z indywidualnej oceny pacjenta oraz protokołu ośrodka transplantacyjnego.

U biorców przeszczepów narządowych oraz po transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych może występować **wtórna hipogammaglobulinemia**, związana m.in. z chorobą podstawową, intensywnością immunosupresji oraz zastosowanym leczeniem. Obniżone stężenie IgG może zwiększać podatność na zakażenia, jednak samo stwierdzenie hipogammaglobulinemii nie stanowi automatycznego wskazania do rozpoczęcia terapii substytucyjnej. Decyzja o zastosowaniu IVIG lub SCIG powinna uwzględniać stopień i czas trwania niedoboru IgG, częstość i ciężkość zakażeń, odpowiedź na leczenie przeciwdrobnoustrojowe oraz możliwość zastosowania innych metod zapobiegania zakażeniom [28–31].

W przypadku **allogenicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT)** immunoglobuliny nie stanowią rutynowego elementu profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Profilaktyka i leczenie GVHD opierają się na określonych schematach immunosupresji, natomiast IVIG mogą mieć zastosowanie u wybranych pacjentów z istotnym niedoborem przeciwciał i zwiększoną podatnością na zakażenia. Ich stosowanie powinno być więc rozpatrywane przede wszystkim w kontekście niedoboru humoralnego i ryzyka infekcyjnego, a nie jako standardowa profilaktyka GVHD [38].

Osobną grupę stanowią immunoglobuliny swoiste (hiperimmunizowane), zawierające zwiększone stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko określonemu antygenowi lub patogenowi. Należą do nich m.in. immunoglobulina przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIG), immunoglobulina przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZIG), immunoglobulina przeciwteżcowa (TIG), immunoglobulina przeciw wściekliznie (RIG), immunoglobulina przeciw cytomegalowirusowi (CMVIG) oraz immunoglobulina anti-D. Ich działanie polega przede wszystkim na zapewnieniu **swoistej biernej ochrony immunologicznej** w określonych sytuacjach klinicznych, najczęściej w profilaktyce poekspozycyjnej, zapobieganiu nawrotowi zakażenia lub w innych sytuacjach wymagających szybkiego dostarczenia gotowych przeciwciał [22].

Szczególne znaczenie transplantologiczne ma **HBIG**, stosowana w profilaktyce nawrotu zakażenia HBV po przeszczepieniu wątroby. Współczesne strategie zapobiegania nawrotowi HBV opierają się przede wszystkim na stosowaniu HBIG w połączeniu z analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi o wysokiej barierze genetycznej, przy czym intensywność i czas stosowania HBIG mogą być indywidualizowane w zależności od ryzyka nawrotu zakażenia.

Immunoglobulina przeciw cytomegalowirusowi (CMVIG) stanowi kolejną wyspecjalizowaną formę immunoglobuliny hiperimmunizowanej. Zawiera zwiększone stężenie przeciwciał przeciw CMV i może być rozważana jako element profilaktyki lub leczenia wspomagającego zakażenie CMV u wybranych biorców przeszczepów narządowych, szczególnie w sytuacjach wysokiego ryzyka, takich jak serologiczny układ dawca dodatni/biorca ujemny (D+/R-), przeszczepienie narządu klatki piersiowej lub współistniejąca ciężka hipogammaglobulinemia. **Nie jest jednak obecnie rutynowo zalecana jako samodzielna metoda profilaktyki CMV.** Aktualne, czwarte międzynarodowe wytyczne dotyczące CMV po przeszczepieniu narządów podkreślają przede wszystkim rolę profilaktyki przeciwwirusowej oraz strategii pre-emptive, natomiast CMVIG może mieć zastosowanie jako uzupełnienie postępowania w wybranych sytuacjach klinicznych [39].

7.6. Intensywna terapia i sepsa

Sepsa i wstrząs septyczny stanowią szczególny obszar zastosowania immunoglobulin, w którym znaczenie

może mieć zarówno działanie przeciwważne przeciwciał, jak i ich wpływ na regulację odpowiedzi immunologicznej. Immunoglobuliny mogą wspierać odpowiedź przeciwdrobnoustrojową poprzez neutralizację patogenów i toksyn, opsonizację oraz ułatwienie ich eliminacji, a także modulować nadmierną odpowiedź zapalną. Szczególne zainteresowanie budzą preparaty zawierające zwiększone stężenie IgM, często w połączeniu z IgA, których profil przeciwciał różni się od standardowych preparatów IVIG zawierających przede wszystkim IgG.

Wytyczne Surviving Sepsis Campaign 2026 nie rekomendują rutynowego stosowania dożylnych immunoglobulin u dorosłych pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym, ze względu na niewystarczającą pewność dowodów dotyczących korzyści klinicznych [16]. Stanowisko to odnosi się jednak do immunoglobulin jako grupy i nie powinno być interpretowane jako dowód braku potencjalnej skuteczności wszystkich typów preparatów immunoglobulinowych, w tym preparatów wzbogaconych w IgM.

Preparaty IgM-enriched IVIG stanowią szczególnie interesujący kierunek badań w immunoterapii sepsy. IgM, dzięki swojej strukturze pentamerycznej i wysokiej aktywności w aktywacji dopełniacza, może efektywnie uczestniczyć w rozpoznawaniu i eliminacji patogenów. Preparaty zawierające zwiększoną ilość IgM charakteryzują się również obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko różnym antygenom drobnoustrojów i toksynom, co stanowi biologiczne uzasadnienie ich zastosowania jako terapii wspomagającej w ciężkich zakażeniach.

Dostępne dane kliniczne wskazują na potencjalną korzyść ze stosowania IgM-enriched IVIG w wybranych populacjach pacjentów z sepsą. W metaanalizie obejmującej 19 badań i 1530 pacjentów zastosowanie preparatów IgM-enriched wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu oraz skróceniem czasu wentylacji mechanicznej. Analiza sekwencyjna badań również wskazywała na sygnał potencjalnej korzyści w zakresie śmiertelności. Jednocześnie autorzy podkreślili, że pewność całego zbioru dowodów była niska, a efekty były mniej jednoznaczne po ograniczeniu analiz do badań o odpowiedniej jakości metodologicznej [40]. Wyniki te są szczególnie interesujące w kontekście koncepcji **indywidualizacji immunoterapii sepsy**. Możliwe jest, że potencjalna skuteczność preparatów IgM-enriched nie jest jednakowa u wszystkich pacjentów, lecz może zależeć między innymi od momentu rozpoczęcia leczenia, ciężkości zakażenia, profilu odpowiedzi immunologicznej oraz stężenia endogennej IgM. Badania nad terapią opartą na indywidualnym stężeniu IgM wskazują na możliwość zastosowania podejścia bardziej ukierunkowanego na charakterystykę immunologiczną pacjenta, jednak jego skuteczność kliniczna wymaga dalszego potwierdzenia w dużych badaniach randomizowanych.

Warto również podkreślić, że wyniki poszczególnych badań nie są całkowicie jednolite. W niektórych randomizowanych badaniach nie wykazano istotnej poprawy przeżycia ani funkcji narządów, mimo obserwowanego wpływu na wybrane markery odpowiedzi zapalnej. Zmienność wyników może wynikać między innymi z różnic w charakterystyce pacjentów, czasie rozpoczęcia terapii, dawkowaniu oraz stosowanych równolegle metodach leczenia.

W świetle obecnych danych preparaty IgM/IgA-enriched należy więc postrzegać jako obiecujący, ale nadal wymagający dalszej walidacji element immunoterapii sepsy. Wyniki dostępnych badań są interesujące i wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznej w odpowiednio wybranych populacjach pacjentów, jednak nie pozwalają jeszcze na jednoznaczne określenie, które grupy odnoszą największą korzyść ani na włączenie tych preparatów do rutynowego standardu leczenia wszystkich pacjentów z sepsą. Najbardziej uzasadnionym kierunkiem dalszych badań wydaje się zatem identyfikacja pacjentów, u których określony profil immunologiczny może wiązać się z największą odpowiedzią na terapię IgM-enriched.

Tabela 6. Najważniejsze ryzyka terapii immunoglobulinami i sposoby ich ograniczania

Ryzyko	Czynniki sprzyjające	Działania ograniczające ryzyko
Reakcje infuzyjne	Szybka infuzja, pierwsze podanie, zmiana preparatu, wysoka dawka.	Stopniowe zwiększanie szybkości, obserwacja pacjenta, zwolnienie przy objawach.
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Wiek, choroby sercowo-naczyniowe, unieruchomienie, nadlepkowość, odwodnienie, wysokie dawki.	Ocena ryzyka, najmniejsza skuteczna dawka, odpowiednia sz
Uszkodzenie nerek	PChN, cukrzyca, odwodnienie, sepsa, leki nefrotoksyczne, niektóre stabilizatory (np. sacharoza).	Kontrola kreatyniny/eGFR, nawodnienie, analiza składu prepa nefrotoksyn.
Hemoliza	Wysokie dawki, zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A/B/AB, aktywny stan zapalny.	Monitorowanie morfologii i objawów hemolizy u pacjentów ry
Reakcje miejscowe po SCIG	Objętość w jednym miejscu, technika podania, częste wkłucia.	Edukacja, rotacja miejsc, dostosowanie objętości i szybkości

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6,11,14].

8. Działania niepożądane i bezpieczeństwo terapii

Immunoglobuliny są produktami biologicznymi o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa, jednak ryzyko działań niepożądanych zależy od dawki, szybkości infuzji, drogi podania, składu preparatu oraz czynników pacjenta. Najczęściej obserwuje się reakcje łagodne i przemijające, ale w praktyce klinicznej należy aktywnie zapobiegać powikłaniom rzadkim, lecz potencjalnie ciężkim, takim jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek, hemoliza, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy reakcje anafilaktyczne [6,11,14].

8.1. Reakcje infuzyjne i objawy ogólnoustrojowe

Najczęstsze działania niepożądane IVIG obejmują ból głowy, dreszcze, gorączkę, nudności, bóle mięśniowe, uczucie osłabienia, wzrost ciśnienia tętniczego lub objawy grypopodobne. Część tych reakcji jest zależna od szybkości infuzji, dlatego podstawowym postępowaniem jest zwolnienie lub czasowe przerwanie podania, ocena stanu pacjenta oraz ponowne rozpoczęcie infuzji z mniejszą szybkością po ustąpieniu objawów [6,14]. W przypadku SCIG dominują reakcje miejscowe, takie jak zaczerwienienie, obrzęk, świąd, ból lub stwardnienie w miejscu podania. Zwykle mają one łagodny charakter i zmniejszają się w kolejnych tygodniach terapii po edukacji pacjenta, zmianie miejsca wkłucia, dostosowaniu objętości oraz techniki podania [5].

8.2. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są rzadkie, ale należą do najważniejszych poważnych działań niepożądanych IVIG. Ryzyko wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami sercowo-naczyniowymi, unieruchomieniem, hipowolemią, nadlepkowością krwi, cukrzycą, nadciśnieniem, wywiadem zakrzepicy lub przy stosowaniu wysokich dawek i szybkich infuzji. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumentach produktowych u pacjentów ryzyka należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i możliwie najniższą szybkość infuzji [14].

8.3. Uszkodzenie nerek i znaczenie substancji pomocniczych

Ostra niewydolność nerek po IVIG występuje rzadko, jednak ryzyko jest większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, odwodnieniem, sepsą, paraproteinemią, jednoczesnym stosowaniem leków nefrotoksycznych oraz u osób starszych. Historycznie większe znaczenie miały preparaty zawierające sacharozę jako stabilizator, dlatego u pacjentów z czynnikami ryzyka należy analizować skład produktu, zapewnić odpowiednie nawodnienie i monitorować parametry nerkowe [6,11,14].

8.4. Hemoliza, aseptyczne zapalenie opon i inne powikłania

Hemoliza może wynikać z obecności przeciwciał przeciwko antygenom grupowym krwinek czerwonych w preparacie. Ryzyko rośnie przy wysokich dawkach IVIG, zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A, B lub AB, oraz w nasilonym stanie zapalnym. W przypadku objawów klinicznych, spadku hemoglobiny, ciemnego moczu lub żółtaczki należy ocenić morfologię, parametry hemolizy i rozważyć dalsze postępowanie diagnostyczne [11,14].

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych objawia się zwykle silnym bólem głowy, sztywnością karku, światłowstrętem, nudnościami lub gorączką, najczęściej po podaniu wysokich dawek IVIG. Do rzadkich, ale istotnych powikłań należą również TRALI, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitowe, reakcje skórne oraz reakcje nadwrażliwości. Anafilaksja jest bardzo rzadka; ryzyko może być zwiększone u części pacjentów z ciężkim niedoborem IgA i przeciwciałami anti-IgA [6,11,14].

8.5. Minimalizacja ryzyka

Bezpieczne stosowanie immunoglobulin wymaga oceny czynników ryzyka przed leczeniem, doboru odpowiedniego preparatu, kontroli szybkości infuzji, nawodnienia pacjenta, monitorowania parametrów nerkowych i hematologicznych oraz dokumentowania numeru serii. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci leczeni wysokimi dawkami immunomodulacyjnymi, osoby starsze, pacjenci z chorobami nerek, chorobami sercowo-naczyniowymi, nadlepkością krwi lub wielochorobowością [6,11,14].

Tabela 6. Najważniejsze ryzyka terapii immunoglobulinami i sposoby ich ograniczania

Ryzyko	Czynniki sprzyjające	Działania ograniczające ryzyko
Reakcje infuzyjne	Szybka infuzja, pierwsze podanie, infekcja aktywna, wysoka dawka.	Powolne zwiększanie szybkości, obserwacja pacjenta, przerwanie lub zwolnienie infuzji przy objawach.
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Wiek, choroby sercowo-naczyniowe, unieruchomienie, nadlepkłość, odwodnienie, wysokie dawki.	Najmniejsza skuteczna dawka, niska szybkość infuzji, nawodnienie, ocena ryzyka zakrzepicy.
Uszkodzenie nerek	PChN, cukrzyca, odwodnienie, sepsa, leki nefrotoksyczne, sacharoza w preparacie.	Kontrola kreatyniny/eGFR, nawodnienie, wybór preparatu o korzystnym profilu, unikanie nefrotoksyn.
Hemoliza	Wysokie dawki, grupa krwi inna niż 0, aktywny stan zapalny.	Monitorowanie morfologii i objawów hemolizy u pacjentów ryzyka.
Reakcje miejscowe po SCIG	Technika podania, objętość w jednym miejscu, częste wkłucia.	Edukacja pacjenta, rotacja miejsc, dostosowanie objętości i szybkości podań.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6,11,14].

9. Monitorowanie leczenia immunoglobulinami

Monitorowanie terapii powinno obejmować trzy poziomy: ocenę skuteczności, ocenę bezpieczeństwa oraz ocenę zasadności kontynuacji leczenia. W przypadku terapii przewlekłej konieczne jest okresowe potwierdzanie, że pacjent nadal odnosi korzyść kliniczną z leczenia i że dawka, droga podania oraz odstępy między podaniami są optymalne [5,12,14].

9.1. Ocena przed rozpoczęciem leczenia

Przed wdrożeniem immunoglobulin należy potwierdzić wskazanie, określić cel terapii, udokumentować

wyjściowy stan pacjenta i przeanalizować czynniki ryzyka. W zależności od wskazania ocena obejmuje m.in. wywiad zakażeń, dotychczasową antybiotykoterapię, stężenia immunoglobulin, odpowiedź poszczepienną, morfologię krwi, parametry nerkowe, masę ciała, choroby współistniejące, leki nefrotoksyczne i przeciwzakrzepowe oraz wcześniejsze reakcje na preparaty osoczopochodne [5,14].

W praktyce farmaceutycznej ważna jest również analiza konkretnego produktu: stężenia, osmolalności, zawartości sodu, stabilizatora, drogi podania, warunków przechowywania oraz zgodności z lokalnym protokołem. Preparaty immunoglobulin nie są w pełni zamienne pod względem tolerancji u konkretnego pacjenta, dlatego każda zmiana produktu powinna być świadoma i dobrze udokumentowana [14].

9.2. Monitorowanie podczas podania

Podczas infuzji IVIG należy monitorować stan kliniczny pacjenta, ciśnienie tętnicze, tętno, temperaturę, objawy nadwrażliwości, bóle głowy, duszność, ból w klatce piersiowej, objawy neurologiczne i tolerancję kolejnych etapów zwiększania szybkości infuzji. Pierwsze podanie, zmiana preparatu, dłuższa przerwa w leczeniu lub obecność czynników ryzyka wymagają szczególnie ostrożnego nadzoru [6,14].

W przypadku SCIG kluczowa jest edukacja pacjenta: przygotowanie leku, aseptyka, dobór igieł, rotacja miejsc wkłucia, postępowanie z pompą lub zestawem do podania, prowadzenie dzienniczka oraz rozpoznawanie objawów wymagających kontaktu z personelem medycznym [5].

9.3. Ocena skuteczności

W terapii substytucyjnej skuteczność ocenia się przede wszystkim na podstawie liczby zakażeń, ciężkości ich przebiegu, częstości antybiotykoterapii, absencji, hospitalizacji i progresji powikłań narządowych. Stężenie minimalne IgG jest ważnym parametrem pomocniczym, lecz nie powinno zastępować oceny klinicznej [5].

W chorobach immunomodulacyjnych punkty końcowe zależą od wskazania. W ITP jest to tempo i zakres wzrostu liczby płytek, w neurologii poprawa funkcjonalna i stabilizacja objawów, a w chorobie Kawasaki ustąpienie gorączki i ocena ryzyka zmian wieńcowych. Brak obiektywnej poprawy powinien prowadzić do ponownej oceny rozpoznania, dawki, czasu leczenia i alternatywnych metod terapeutycznych [5,12,15].

9.4. Ocena bezpieczeństwa po podaniu i w leczeniu przewlekłym

Po podaniu immunoglobulin należy zwracać uwagę na opóźnione działania niepożądane, takie jak ból głowy, objawy zakrzepicy, spadek diurezy, objawy hemolizy, duszność lub objawy neurologiczne. W zależności od ryzyka pacjenta i dawki wskazane może być monitorowanie morfologii, kreatyniny/eGFR, parametrów hemolizy oraz nawodnienia [6,11,14].

W terapii długoterminowej warto okresowo oceniać zasadność kontynuacji leczenia, możliwość zmniejszenia dawki, wydłużenia odstępu między podaniami, zmianę IVIG na SCIG lub odwrotnie oraz wpływ terapii na jakość życia pacjenta. Takie podejście jest szczególnie istotne ze względu na ograniczoną dostępność osocza, koszty terapii oraz potrzebę racjonalnego gospodarowania produktami osoczopochodnymi [5,13].

Tabela 7. Proponowany zakres monitorowania leczenia immunoglobulinami

Etap	Co monitorować	Cel monitorowania
Przed leczeniem	Wskazanie, cel terapii, masa ciała, IgG, morfologia, kreatynina/eGFR, czynniki ryzyka TEE i nerek, wcześniejsze reakcje.	Dobór preparatu, dawki i drogi podania oraz identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka.
Podczas IVIG	Parametry życiowe, objawy reakcji infuzyjnych, szybkość infuzji, tolerancja kolejnych etapów podania.	Wczesne wykrycie reakcji i bezpieczne dostosowanie szybkości infuzji.
Podczas SCIG	Reakcje miejscowe, technika podania, dzienniczek podań, przestrzeganie terapii.	Poprawa tolerancji i samodzielności pacjenta.
Po podaniu	Objawy zakrzepicy, hemolizy, aseptycznego zapalenia opon, pogorszenia funkcji nerek, duszności.	Wczesne rozpoznanie rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych.
Leczenie przewlekłe	Częstość zakażeń, hospitalizacje, antybiotykoterapia, trough IgG, jakość życia, potrzeba kontynuacji.	Ocena skuteczności i optymalizacja dawki oraz drogi podania.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5–6,11,14–15].

10. Podsumowanie i kierunki rozwoju

Immunoglobuliny stanowią istotną grupę produktów biologicznych stosowanych w immunologii klinicznej, neurologii, hematologii, pediatrii, transplantologii oraz w profilaktyce poekspozycyjnej. Ich wartość kliniczna wynika z unikalnego połączenia działania substytucyjnego, efektorowego i immunomodulacyjnego. Jednocześnie są to produkty osoczipochodne, których dostępność zależy od dawstwa osocza, złożonego procesu produkcyjnego i rygorystycznych standardów bezpieczeństwa [5,13–14].

Immunoglobuliny nie stanowią jednorodnej grupy produktów leczniczych. Różnią się drogą podania, składem, stabilizatorem, profilem farmakokinetycznym, wskazaniami i tolerancją. Z tego względu przy wyborze preparatu należy uwzględnić wskazanie, cel leczenia oraz indywidualne czynniki ryzyka pacjenta [5,14].

Kierunki rozwoju obejmują dalszą personalizację dawkowania, szersze wykorzystanie SCIG w leczeniu przewlekłym, lepszą identyfikację pacjentów odpowiadających na leczenie immunomodulacyjne, rozwój biomarkerów skuteczności i bezpieczeństwa oraz racjonalizację stosowania w obszarach off-label. Szczególnej ostrożności wymaga interpretacja danych dotyczących sepsy, ponieważ aktualne wytyczne nie rekomendują rutynowego stosowania IVIG u dorosłych z sepsą lub wstrząsem septycznym [16].

Podsumowując, kliniczne zastosowanie immunoglobulin wymaga uwzględnienia wskazania, celu terapii, charakterystyki preparatu, drogi podania oraz indywidualnych czynników ryzyka pacjenta. Dalszy rozwój terapii będzie prawdopodobnie zmierzał w kierunku lepszego doboru pacjentów, personalizacji dawkowania, rozwoju biomarkerów skuteczności i bezpieczeństwa oraz racjonalnego wykorzystania dostępnych produktów, przy zachowaniu ostrożności w obszarach, w których dane kliniczne pozostają ograniczone.

Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Elsevier; 2018.
2. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. Garland Science; 2016.
3. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41–S52.
4. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001;345(10):747–755.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1–S46.
6. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(5):439–444.
7. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):176–189.
8. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol.* 2014;5:520.
9. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058–1066.
10. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: mechanism of action. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):584–593.
11. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
12. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) – Rev. 4. EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 4. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021.
13. Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev.* 2007;21(2):101–117.
14. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), Rev. 6. EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6; 2021.
15. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force – second revision. *J Peripher Nerve Syst.* 2021;26(3):242–268.
16. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med.* 2026;52:863–936. doi:10.1007/s00134-026-08361-1.
17. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin: methods of production, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98:12–28.
18. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). European Pharmacopoeia. Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration.
19. World Health Organization. WHO Guidelines on Production, Control and Regulation of Human Plasma for Fractionation.
20. Pati I, Cruciani M, Candura F, Franchini M, Burnouf T. Hyperimmune Globulins for the Management of Infectious Diseases: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(14):11728. doi:10.3390/ijms241411728.
21. Grigoriadou S, Clubbe R, Garcez T, Huissoon A, Grosse-Kreul D, Jolles S, Henderson K, Edmonds J, Lowe D, Bethune C. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(1):1–13. doi:10.1093/cei/uxac070.
22. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal

- immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) – Revision 2. EMA/CHMP/BWP/59529/2026 rev 2. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026.
23. Dinleyici EC, Frey G, Kola E, Wippermann U, Bauhofer A, Staus A, et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1239014. doi:10.3389/fped.2023.1239014.
 24. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2023;21:765. doi:10.1186/s12967-023-04592-8.
 25. Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor pathways in antibody-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:643–656.
 26. Uozumi R, Iguchi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):544–550. doi:10.1080/14397595.2019.1602292.
 27. Nadig PL, Joshi V, Piloni RK, Kumrah R, Kabeerdoss J, Sharma S, Suri D, Rawat A, Singh S. Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease—Evolution and Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2338. doi:10.3390/diagnostics13142338.
 28. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1525–1560. doi:10.1016/j.jaci.2022.01.025.
 29. Otani IM, Ballow M. If and When to Consider Prophylactic Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(3):511–521. doi:10.1016/j.jaip.2024.12.024.
 30. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. *Blood Adv.* 2024;8(7):1787–1795. doi:10.1182/bloodadvances.2023011231.
 31. Monahan R, Otani IM, Lehman HK, Mustafa SS. A second look at secondary hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134(3):269–278. doi:10.1016/j.anai.2024.12.003.
 32. American Society of Hematology. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2024;8(13):3578–3582. doi:10.1182/bloodadvances.2023012541.
 33. Tavee J, Brannagan TH 3rd, Lenihan MW, Muppidi S, Kellermeyer L, Donofrio PD; AANEM. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve.* 2023;68(4):356–374. doi:10.1002/mus.27922.
 34. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023;30(12):3646–3674. doi:10.1111/ene.16073.
 35. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, Zimmerman M, Lin MT, Friedman KG; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(23):e481–e500. doi:10.1161/CIR.0000000000001295.
 36. Gorelik M, Chung SA, Ardalán K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):586–596. doi:10.1002/art.42041.
 37. Mamode N, Bestard O, Claas F, Furian L, Griffin S, Legendre C, Pengel L, Naesens M. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transplant Int.* 2022;35:10511. doi:10.3389/ti.2022.10511.
 38. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the

- European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2024;11(2):e147–e159. doi:10.1016/S2352-3026(23)00342-3.
39. Kotton CN, Kumar D, Manuel O, et al.; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2025;109(7):1066–1110. doi:10.1097/TP.0000000000005374.
40. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, Liu G. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):27. doi:10.1186/s13613-019-0501-3.
41. Mahmood I, Li Z. Immunoglobulin therapies for primary immunodeficiency diseases (part 1): understanding the pharmacokinetics. *Immunotherapy.* 2024;16(13):879–894. doi:10.1080/1750743X.2024.2382081.
42. Hematianlarki M, Nimmerjahn F. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of immunoglobulin G antibodies. *Immunol Rev.* 2024;328(1):372–386. doi:10.1111/imr.13404.