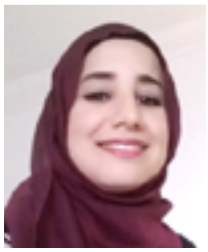
مكونات الغلوبولين المناعي الوريدي

Components of Intravenous Immunoglobulins



ذة. منية بن خالد
أستاذة مشاركة في طب الأطفال، قسم أمراض المناعة وأمراض الدم وزراعة الخلايا الجذعية للأطفال - مركز زراعة النخاع العظمي بتونس التابع لكلية الطب بتونس، جامعة تونس المنار.

مقدمة

تُشتق مستحضرات الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) من البلازما التي يتم جمعها من 1000 إلى 10000 متبرع سليم مختار [1]. وهذه هي مشتقات الدم أو منتجات الدم المستقرة. تتنوع آليات عمل IVIG، وتشمل التعويض وتعديل التوازن المناعي [2]. يمكن تفسير الاختلافات في آليات العمل وبعض الآثار الجانبية بتباين المكونات النشطة في المستحضر، نظرا لكون منتجات IVIG ليست متطابقة وتختلف في عمليات التصنيع والتركيبة النهائية [3].

يُعد فهم التركيبات المختلفة أمرا بالغ الأهمية للأطباء من أجل إدارة أفضل للمرضى. ويهدف هذا العرض إلى وصف تركيبة IVIG وتفسير تأثيرها السريري.

محتوى الغلوبولين المناعي:

بعد فترة العزل والتعطيل الفيروسي، يتم فصل البلازما المجمعة وتجزئتها للحصول على الغلوبولين المناعي المنقى. يجب أن تحتوي الصيغة النهائية على مستويات عالية من IgG (أكثر من 95٪) مع آثار متفاوتة من IgM و IgA و IgD و IgE. تشبه تركيبة IgG والفئات الفرعية لـ IgG في مستحضرات IVIG تلك الموجودة في المصل البشري الطبيعي [4]. ومع ذلك، يختلف توزيع الفئات الفرعية وفقا لتخصص IVIG [1].

يتراوح تركيز الجزء IgA من 0.6 إلى 40 ملغ لكل 100 مل، حسب المستحضر. ويكون المرضى الذين يعانون من غياب تام لـ IgA في أمصالهم معرضون لخطر الصدمة التأقية (anaphylaxis). لذلك، يتم تصنيف المستحضرات إلى ثلاث مجموعات بناء على محتوى IgA: محتوى غير مستنفد، ومنخفض، ومنخفض للغاية. يمكن لهذه الخصائص أن توجه الاختيار في حالة الحساسية المفرطة لأحد المنتجات [5] [6].

المحتوى المنفرد والمزدوج ومتعدد IgG

يمكن أن تتشكل تكتلات لجزيئات IgG أثناء التحضير والتخزين، مما يجعل الجزء Fc بالمحاذاة. تؤدي أجزاء Fc هذه إلى تنشيط المناعة المتممة والارتباط المتقاطع مع مستقبلات FcγR. وهكذا، يتم إنتاج الوسائط الالتهابية، مما يؤدي إلى أحداث ضائرة أثناء تسريب IgG [1]. تم منع تكوين التكتلات في مستحضرات الغلوبولين المناعي عن طريق تقليل درجة الحموضة أو بإضافة السكريات (مثل المالتوز والسكروز) أو الأحماض الأمينية (مثل الغليسين أو البرولين) والتي تعمل كمثبتات [7] [8].

الراضّات الدموية Anti-A و Anti-B :

هناك مستوى عال من عدم التجانس في الخواص البيولوجية والبيوكيميائية بين مستحضرات IVIG المختبرة فيما يتعلق بالراضّات الدموية (Anti-A و Anti-B hemagglutinins) [9]. ويساهم النقل السلبي لـ IgG anti-A و Anti-B في تطوير مضاعفات انحلال الدم [10] [11].

المثبتات والتناضحية

لقد تم إضافة سكريات مختلفة (السوربيتول والغلوكوز والسكروز) إلى بعض المستحضرات لتقليل تشكل التكتلات. وقد ارتبط محتوى السكر بالأحداث الضائرة، خاصة القصور أو الفشل الكلوي. تم ربط ما يصل إلى 90٪ من الأحداث الضائرة الكلوية المتعلقة بـ IVIG بالمستحضرات التي تحتوي على السكروز، ربما بسبب الكُلاءُ التَناضُحِي (osmotic nephrosis). إذا كان المريض المصاب بضعف المناعة الأولي يعاني من اضطرابات استقلابية معروفة، خاصة عدم التحَمُّل الوراثِي للفركتوز، فلا ينبغي إعطاء IVIG المثبت بالسوربيتول [6].

يختلف محتوى الصوديوم بشكل كبير من 0 إلى 1.8٪ في المستحضرات المتاحة حاليا. قد تترافق زيادة تركيزات

الملح مع ارتفاع معدل حدوث الأحداث الضائرة ومضاعفات الانصمام الخثاري [3].

في محاليل IVIG، يحدد محتوى الصوديوم والسكر أسمولية المنتج في المقام الأول. ونظرا لكون الأسمولية الفسيولوجية تتراوح بين 280 و 296 mOsm/كلغرام، فإن هناك مجموعة واسعة من الأسمولية بين المنتجات المتاحة حاليا، من 192 إلى 1074 mOsm/كلغرام [12] . يمكن أن تؤدي إعادة إذابة المسحوق المجفف إلى فرط الأسمولية والتي تساهم في المضاعفات الخثارية والكلوية [13] .

العرض الصيدلاني

يتم تحضير منتج IVIG النهائي كمحلول سائل جاهز للاستخدام (5٪ و 10٪) أو كمسحوق جاف. يمكن إعادة إذابة المساحيق بمواد مخفِفة مختلفة بتركيزات تتراوح من 3٪ إلى 12٪. يمكن أن يؤثر المخفِف المستخدم (الماء، الملح) على المنتج النهائي. وقد ترتبط مستحضرات المسحوق الجاف، بعد إعادة الإذابة، بزيادة وقوع الأحداث الضائرة [14].

خلاصة

تختلف الخصائص الفيزيائية والبيوكيميائية بشكل كبير بين مستحضرات الغلوبولين المناعي. يمكن أن تفسر هذه الخصائص بعض الأحداث الضائرة ويجب أخذها في الاعتبار وفقا للملف الخاص بالمريض.

Introduction

Intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations are derived from plasma collected from 1,000 to 10,000 selected healthy blood donors[1]. These are blood-derived or stable blood products. The mechanisms of action of IVIG are varied, including substitution and modulation of immune homeostasis[2]. The variations in mechanisms of action and certain side effects can be explained by the variability of active components in the preparation, given that IVIG products are not identical and differ in manufacturing processes and final composition[3].

Understanding the different compositions is crucial for clinicians for better patient management. This presentation aims to describe the composition of IVIG and explain its clinical impact.

Immunoglobulin Content:

After quarantine and viral inactivation, the collected plasma is thawed and fractionated to obtain purified immunoglobulins. The final formulation must contain high levels of IgG (> %95) with variable traces of IgM, IgA, IgD, and IgE. The composition of IgG and IgG subclasses in IVIG preparations is similar to that of normal human serum [4]. However, the subclass distribution varies according to the IVIG specialty[1].

The concentration of the IgA fraction ranges from 0.6 to 40 mg per 100 ml, depending on the preparation. Patients with a complete absence of serum IgA are at risk of anaphylaxis. Therefore, preparations are classified into three groups based on IgA content: non-depleted, reduced, and very low content. These characteristics can guide the choice in case of anaphylaxis to a product [5,6].

Monomer, Dimer, and Polymer Content of IgG:

Aggregated IgG molecules can form during preparation and storage, bringing the Fc fragment into proximity. These Fc parts lead to complement activation and cross-linking of Fcγ receptors. Consequently, inflammatory mediators are produced, leading to adverse events during IgG infusions [1]. Aggregation formation in immunoglobulin preparations has been prevented by reducing the pH or adding sugars (e.g., maltose and sucrose) or amino acids (e.g., glycine or proline) as stabilizers [7,8].

Anti-A and Anti-B Hemagglutinins:

There is a high degree of heterogeneity in the biological and biochemical properties among tested IVIG preparations concerning anti-A and anti-B hemagglutinins [9]. The passive transfer of IgG anti-A and anti-B is involved in the development of hemolytic events [10,11] .

Stabilizers and Osmolarity

Various sugars (sorbitol, glucose, and sucrose) have been added to some preparations to minimize aggregate formation. Sugar content has been associated with adverse events, particularly renal insufficiency or failure. Up to %90 of renal adverse events associated with IVIG have been linked to preparations containing sucrose, possibly due to osmotic nephrosis. If the patient with primary immunodeficiency has known metabolic disorders, especially hereditary fructose intolerance, sorbitol-stabilized IVIG should not be administered [6].

The sodium content varies significantly from 0 to %1.8 in currently available preparations. Increased salt concentrations may be associated with a higher incidence of adverse events and thromboembolic complications [3].

In IVIG solutions, sodium and sugar content primarily determine the product's osmolality. Given that physiological osmolality is 280 to 296 mOsm/kg of water, there is a wide range of osmolalities among currently available products, from 192 to 1074 mOsm/kg[12] . Lyophilized reconstitution resulting in hyperosmolar solutions can be involved in thrombotic and renal complications[13] .

Pharmaceutical Presentation

The final IVIG product is prepared as a ready-to-use liquid solution (%5 and %10) or as a dry powder. The powders can be reconstituted with different diluents to concentrations ranging from %3 to %12. The diluent used (water, saline) can affect the final product. Dry powder preparations, after reconstitution, can be associated with a higher incidence of adverse events [14].

Conclusion

The physical and biochemical properties differ significantly among immunoglobulin preparations. These characteristics can explain certain adverse events and must be considered according to patient profiles.

المراجع :

1. Seite JF, Shoenfeld Y, Youinou P, Hillion S. What is the contents of the magic draft IVIg? Autoimmunity Reviews. juin 2008;7(6):435-9.
2. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. International Immunology. 30 déc 2017;29(11):491-8.
3. Abolhassani, H., Asgardoon, M. H., Rezaei, N., Hammarstrom, L., & Aghamohammadi, A. (2015). Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? Expert Review of Clinical Immunology, 11(11), 1229–1243.
4. Sil A, Basu S, Joshi V, Pilania RK, Siniah S, Suri D, Rawat A and Singh S (2024) Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. Front. Pediatr. 12:1368755. doi: 10.3389/fped.2024.1368755.
5. Williams SJ, Gupta S. Anaphylaxis to IVIG. Arch Immunol Ther Exp. févr 2017;65(1):11-9.
6. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. Allergol Immunopathol(Madr).2014;42(3):245---260.
7. Ness S. Differentiating Characteristics and Evaluating Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019 Jun;25(6 Suppl):S98-S104.
8. Bolli R, Woodtli K, Bärtschi M, Höfferer L, Lerch P. l-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIG) solutions. Biologicals. janv 2010;38(1):150-7.
9. Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. Transfusion and Apheresis Science. févr 2017;56(1):45-9.
10. Shebl A, Gabriel S, Van Dinther K, Hubsch A, Lawo J, Hoefferer L, et al. Isoagglutinin reduction in intravenous immunoglobulin (IgPro10, Privigen) by specific immunoaffinity chromatography reduces its reporting rates of hemolytic reactions: an analysis of spontaneous adverse event reports. Transfusion. juin 2020;60(6):1278-86.
11. McVey J, Baker D, Parti R, Berg R, Gudino M, Teschner W. Anti-A and anti-B titers in donor plasma, plasma pools, and immunoglobulin final products. Transfusion. 2015;55;S98–S104
12. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy. 2014;6(10):1113-26.
13. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. Front Immunol. 8 juin 2018;9:1299.
14. Gelfand EW. Critical Decisions in Selecting an Intravenous Immunoglobulin Product: Journal of Infusion Nursing. nov 2005;28(6):366-74.