

HIALURONIDAZA - ENZYM ZNANY NIE OD DZIŚ



CZYM JEST HIALURONIDAZA?

Hialuronidaza jest powszechnie występującym w przyrodzie enzymem

W organizmie człowieka naturalnie występuje 5 typów hialuronidazy, które są zlokalizowane w różnych miejscach naszego organizmu, gdzie pełnią określoną funkcję¹.

Hialuronidaza znajduje się w organizmach kręgowców – gdzie zlokalizowana jest w wątrobie, nerkach, skórze, jądrach oraz płynach ustrojowych, takich jak krew czy łyż. Zdolność wytwarzania hialuronidazy posiadają także niektóre bakterie oraz grzyby¹.

Podstawowym zadaniem hialuronidazy jest rozkład kwasu hialuronowego, stanowiącego naturalne spoiwo międzykomórkowe w organizmie człowieka. Dzięki temu ww. enzym zwiększa przepuszczalność tkanki łącznej oraz zmniejsza lepkość płynów ustrojowych. Hialuronidaza uczestniczy w ważnych procesach fizjologicznych, począwszy od zapłodnienia, kończąc na starzeniu¹.

Ze względu na swoje właściwości enzym ten znalazł szerokie zastosowanie w medycynie¹.

Do dziedzin, w których wykorzystywana jest hialuronidaza, można zaliczyć^{1,5}:



chirurgię



onkologię



okulistykę



immunologię



ortopedię



ginekologię



dermatologię

Hialuronidaza ma zdolność rozkładu kwasu hialuronowego, co przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności tkanek, skutkując przyspieszeniem i ułatwieniem rozprzestrzeniania się płynów/leków podawanych np. drogą podskórną^{1,3}.

Wśród grup leków, gdzie przy podaniu wykorzystuje się opisane właściwości hialuronidazy, można m.in. wskazać^{1,3,5}:

- **roztwory elektrolitów**
- **preparaty do żywienia pozajelitowego**
- **antybiotyki**
- **leki cytostatyczne**
- **środki do znieczulenia miejscowego**
- **od niedawna – preparaty immunoglobulin (IgG)**



Po raz pierwszy hialuronidaza została zarejestrowana w 1948 r. Ze względu na fakt, iż produkt pozyskiwano od zwierząt, istniało jednak realne ryzyko rozwoju reakcji alergicznych oraz przeniesienia czynników zakaźnych¹.

REKOMBINOWANA LUDZKA HIALURONIDAZA (rHuPH20)

**Dopiero w latach 90. XX wieku, dzięki możliwościom, jakie
niosła za sobą inżynieria genetyczna, udało się uzyskać
rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20)¹**



rHuPH20 jest 100-krotnie czystsza formą hialuronidazy w porównaniu z tą pozyskiwaną od zwierząt. Rekombinowaną ludzką hialuronidazę można stosować długoterminowo ze względu na wspomniany powyżej wysoki stopień oczyszczenia, jak również brak potencjału do prowokowania stanu zapalnego, brak wpływu na przepuszczalność naczyń czy też – mniejszą niż w przypadku produktu odzwierzęcego – zdolność wywoływania reakcji alergicznych¹.

Obrzęk, który obserwuje się po podaniu rHuPH20, jest minimalny, a efekt jej działania – całkowicie odwracalny po 24–48 godzinach³.



Przepływ płynów w konwencjonalnych terapiach przez hialuronian obecny w tkance podskórnej.



Rekombinowana hialuronidaza ludzka powoduje większe rozproszenie i absorpcję IG w tkance podskórnej². W leczeniu preparatem fSCIG* wykorzystywana jest rekombinowana hialuronidaza ludzka w celu zwiększenia masowego przepływu płynów przez włókna kolagenowe⁸.

* fSCIG (ang. facilitated subcutaneous immunoglobulin) – podskórna immunoglobulina ludzka wspomagana hialuronidazą

W przypadku stosowania immunoglobulin warto zwrócić uwagę, iż bez hialuronidazy zakresy objętości preparatów, jakie można podać do tkanki podskórnej, wahają się w przedziale 20–60 ml na miejsce podania. W przypadku przekroczenia ww. zakresu obserwuje się znaczące twardnienie tkanki w miejscu podania, zmniejszone wchłanianie oraz ból. Skutkiem tego jest konieczność przeprowadzania częstszych infuzji z wykorzystaniem kilku miejsc podania³.

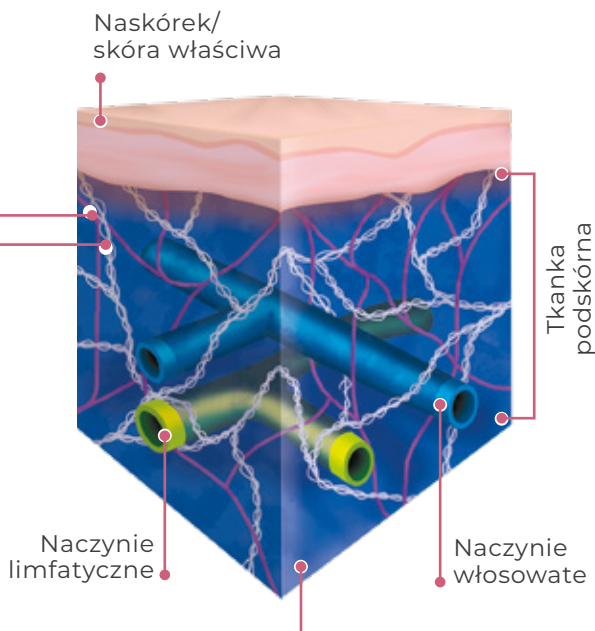


Hialuronian: wypełnia przestrzeń pomiędzy elementami strukturalnymi macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki podskórnej¹⁻⁵

Elementy strukturalne

Włókno kolagenu
Włókno elastyny

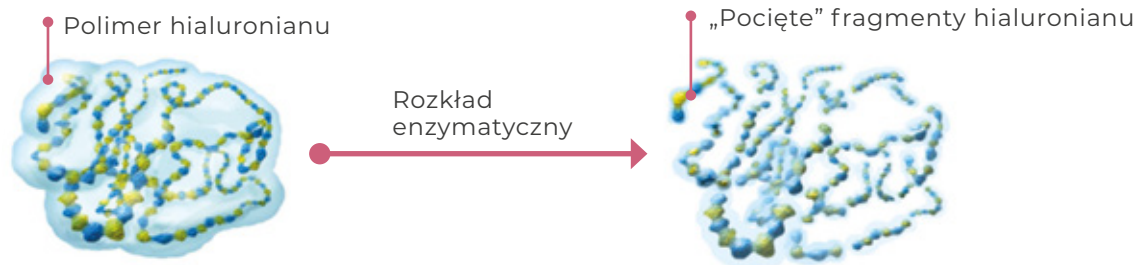
- Utrzymują strukturę tkanki podskórnej
- Powolny metabolizm (lata)



Hialuronian (niebieska substancja)

- Ten polimer wypełnia przestrzeń pomiędzy elementami strukturalnymi
- Charakteryzuje go szybki metabolizm (okres półtrwania ~0,5 dnia)
- Wywołuje opór wobec przepływu dużej objętości płynów przez tkankę podskórną

Rekombinowana hialuronidaza ludzka rHuPH20 prowadzi do szybkiego i odwracalnego rozkładu hialuronianu^{2,8,9}



rHuPH20:

- zwiększa przepuszczalność tkanki podskórnej
- poprawia przepływ płynów

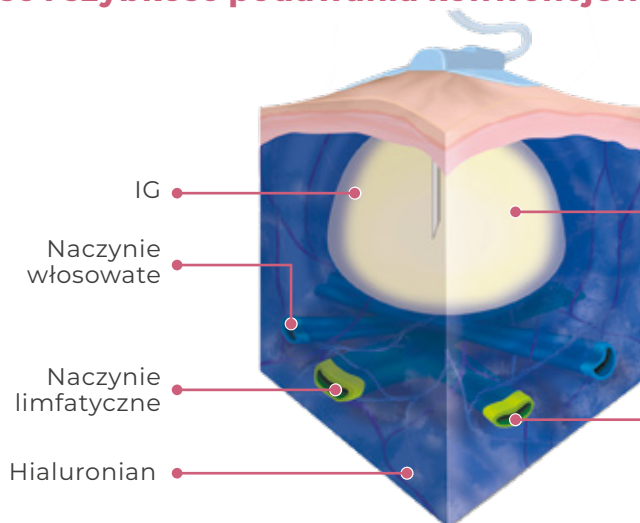
rHuPH20 pozwala na stosowanie:

- nawet 20-krotnie większej objętości oraz
- nawet 10-krotnie większej szybkości infuzji

- ~1/3 hialuronianu w organizmie ulega wymianie każdego dnia
- Prawidłowa przepuszczalność tkankowa zostaje w pełni przywrócona w ciągu 24-48 godzin



Objętość i szybkość podawania konwencjonalnej SCIG* jest ograniczona^{8,9}



Hialuronian

oraz inne składniki tworzą macierz, która:

- ogranicza infuzję konwencjonalnej SCIG do określonego obszaru
- ogranicza wchłanianie IG do układu limfatycznego
- zmniejsza biodostępność

* SCIG (ang. subcutaneous immunoglobulin) – immunoglobulina do podawania podskórnego.



Hialuronidaza: ponad 65 lat stosowania i doświadczeń klinicznych

1948

Hialuronidaza dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych¹²

2005

Rekombinowaną hialuronidazę ludzką – rHuPH20 (Halozyme Therapeutics Inc.) – dopuszczono do obrotu w Stanach Zjednoczonych¹³ (uwaga: nie została dopuszczona do obrotu jako samodzielny produkt na wszystkich rynkach UE)

2013

fSCIG dopuszczona do obrotu w UE¹²

2014

fSCIG dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych¹²

2015

W UE złagodzone ograniczenia stosowania fSCIG w związku z ciążą, laktacją i wpływem na płodność¹²

1960-2000

Zgłaszano stosowanie hialuronidazy^{12, 6-16}:

- podczas nawadniania podskórnego u pacjentów pediatrycznych
- do podawania leków
- do rozprowadzania leków znieczulających miejscowo
- w leczeniu bólu

2013

Trastuzumab zatwierdzony do obrotu w UE¹⁷

2014

Rytuksymab zatwierdzony do obrotu w UE¹⁸

2016

fSCIG zatwierdzona przez Komisję Europejską do stosowania u pacjentów pediatrycznych w wieku 0-18 lat¹²

BEZPIECZEŃSTWO

Bezpieczeństwo hialuronidazy stosowanej m.in. w preparacie immunoglobulin było weryfikowane w wielu badaniach²⁻⁵



Na modelu zwierzęcym potwierdzono, iż rHuPH20 jest dobrze tolerowana. Stosując u zwierząt dawki ponad 9000 razy większe niż te, które standardowo podaje się przy preparacie immunoglobulin, nie zaobserwowano wystąpienia stanu zapalnego między pierwszą a 28. dobą infuzji. Ponadto, hialuronidaza zminimalizowała miejscowe uszkodzenie tkanki podskórnej oraz znacząco zwiększyła rozprzestrzenianie się immunoglobulin w tkance podskórnej, redukując przy tym miejscowy obrzęk oraz ciśnienie wynikające z infuzji IgG. Nie obserwowano wpływu dużych dawek hialuronidazy na płodność, rozrodczość, rozwój płodowy oraz poporodowy³.

Istnieją doniesienia świadczące o możliwości wytworzenia przez pacjentów przeciwciał przeciwko hialuronidazie (tzw. przeciwciał anty-rHuPH20). W badaniach zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych zweryfikowano, czy obecność wspomnianych przeciwciał może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie pacjenta bądź na skuteczność preparatu immunoglobulin²⁻⁵.

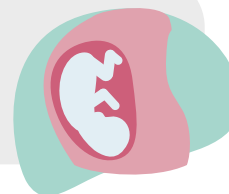


Wyniki badań przedklinicznych wskazują, iż ekspozycja na przeciwciała anty-rHuPH20 nie wykazuje²⁻⁵:

- **negatywnego wpływu na płodność u dorosłych zwierząt ani u ich potomstwa eksponowanego na przeciwciała anty-rHuPH20 podczas rozwoju**
- **negatywnego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy, okołoporodowy, poporodowy czy też rozwój w okresie młodzieńczym**
- **negatywnego wpływu na rozwój układu nerwowego**

W badaniach klinicznych 13 z 83 pacjentów (3 spośród 24 pacjentów pediatrycznych) rozwinęło przejściowe przeciwciała wiążące hialuronidazę. U tych pacjentów obecność przeciwciał nie miała wpływu na stężenie immunoglobulin w osoczu. Nie obserwowano także wzrostu liczby zakażeń czy też zwiększenia częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych²⁻⁵.

O bezpieczeństwie hialuronidazy stosowanej w połączeniu z preparatem immunoglobulin (fSCIG) świadczy również fakt, iż istnieją pierwsze doniesienia o wykorzystaniu fSCIG u kobiet w ciąży^{6,7}.



Przed
infuzją

Pacjentka, Włochy



1

Podczas
infuzji



2

Bezpośrednio
po infuzji



3

24 h
po infuzji



4

Pacjent, Włochy



1



2



3

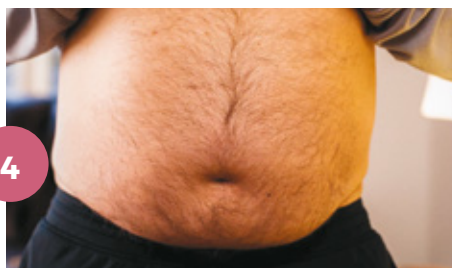
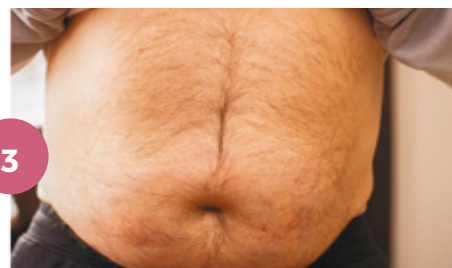


4

Pacjentka, USA



Pacjent, USA



Zdjęcia są własnością Takeda



Podsumowanie

Preparaty zawierające rekombinowaną hialuronidazę ludzką dostępne są na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy od ponad 14 lat¹².

Dane z badań zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa rHuPH20²⁻⁵.

Nie bez znaczenia jest również fakt, iż fSCIG jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, którą coraz szerzej stosuje się u kobiet w ciąży^{6,7}.

Piśmiennictwo

1. Matysiak J. i wsp. Znaczenie hialuronidaz we współczesnej medycynie. *Nowiny Lekarskie*, 2013; 82(2): 156-162.
2. Wasserman R.L. i wsp. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130(4): 951-957.
3. Wasserman R.L. i wsp. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin infusion in primary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*, 2017; 9(12): 1035-1050.
4. Wasserman R.L. i wsp. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy*, 2016; 8(10): 1175-1185.
5. Borte M. i wsp. Presented at the 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; October 24–27, 2018; Lisbon, Portugal. Abstract # ESID8-0264.
6. Więsik-Szewczyk E. i wsp. *Medicine*, 2018; 97(44); doi:10.1097/MD.00000000000012804.
7. Frost G.I. *Expert Opin Drug Deliv*, 2007; 4: 427-440.
8. Bookbinder L.H. i wsp. *J Control Release*, 2006; 114: 230-241.
9. Shapiro S.D. i wsp. *J Clin Invest*, 1991; 87(5): 1828-1834.
10. Toyama B.H., Hetzer M.W. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013; 14(1): 55-61.
11. HyQvia – UE Charakterystyka Produktu Leczniczego, październik 2022.
12. Yocum R.C. i wsp. *J Infus Nurs*, 2007; 30(5): 293-299.
13. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021859s009lbl.pdf, dostęp: październik 2023.
14. Stovner J. i wsp. *Cancer Chemother Rep*, 1962; 21: 147-148.
15. Parkes M. i wsp. *Arch Ophthalmol*, 1973; 89(4): 324-328.
16. Borg P.A., Krijnen H.J. *Pain*, 1994; 58(2): 273-276.
17. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103792s5347lbl.pdf, dostęp: październik 2023.
18. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf, dostęp: październik 2023.



Materiał edukacyjny przeznaczony dla pacjentów, lekarzy i pielęgniarek, przygotowany i sponsorowany przez Takeda.

Niniejszy materiał nie powinien być traktowany jak profesjonalna porada medyczna. W celu uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt z lekarzem.

C-ANPROM/PL/KIO/0021, 10.2023.
Copyright © 2023 Takeda
Pharmaceutical Company Limited.
Wszystkie prawa zastrzeżone.
Wszystkie znaki handlowe
są własnościami ich
prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa, Polska
telefon: +48 22 608 13 00 lub 01
fax: +48 22 608 13 03
www.takeda.com/pl-pl/

Każda droga życiowa Pacjenta jest niepowtarzalna. Naszym zdaniem takie też powinno być leczenie – dostosowane do Twoich indywidualnych potrzeb i stylu życia.

Z biegiem lat wsparcie, którego potrzebujesz, będzie się zmieniać razem z Tobą.

Takeda chce towarzyszyć Ci na każdym etapie tej podróży, oferując serwisy oraz programy opieki dopasowane do Twoich indywidualnych potrzeb: od przesiewowych badań diagnostycznych, przez dostęp do innowacyjnej terapii, po serwisy, które wspierają i monitorują Twoje leczenie.

W firmie Takeda uważamy, że to Twoje potrzeby terapeutyczne wyznaczają tory naszych działań.