

Az intravénás immunglobulin terápia gyermekneurológiai vonatkozásai

Dr. Bereg Edit

2021. szeptember 29.



1

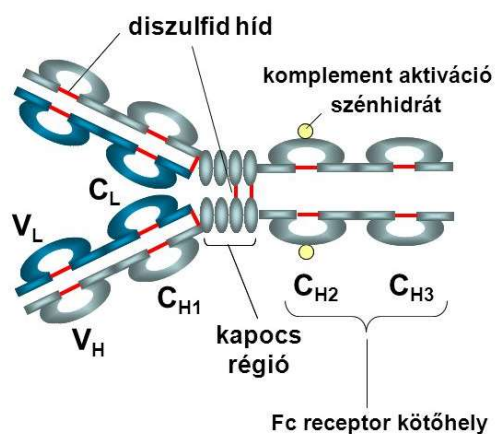
Intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények

- Humán vérplazma derivátumok, ú.n. "pool"-ozott mono- és poliklonális készítmények
- Immunhiányos állapotok és autoimmun betegségek kezelésére közel 40 éve használjuk
- Az antiinflammatorikus és immunregulációs hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott
- Növekvő igény – és emelkedő költségek az IVIG alkalmazásban
- Evidenciákra épülő szakmai ajánlások szabályozzák az IVIG használatát

2

Az immunglobulin szerkezete

- Nehéz- és könnyűláncok
- Diszulfid hidak
 - láncok közötti
 - láncon belüli



3

IVIG hatásmechanizmus

összetett antiinflammatorikus és immunregulációs hatások

- Immunkomplex eltávolítás
- Citokin gátlás (expresszió csökkentése)
- Komplement C3, C4 gátlás (megkötése)
- T- és B-sejt proliferáció és aktiváció gátlás (apoptózis indukció)
- Autoantitest neutralizálás (anti-idiotípus reguláció)
- FcR expresszió gátlás
- CD4 gátlás és CD8 serkentés

4

THE LANCET, JUNE 6, 1981

HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDHOOD

P. IMBACH
V. d'APUZZO
A. HIRT
E. ROSSI
M. VEST

S. BARANDUN
C. BAUMGARTNER
A. MORELL
M. SCHÖNI
H. P. WAGNER

Institute for Clinical and Experimental Cancer Research, University of Bern; Department of Paediatrics, University Hospitals, Bern; Children's Hospital, Kantonsspital Bruderholz; and Section of Paediatrics, District Hospital Mendrisio, Switzerland

Journal of the Neurological Sciences, 1985, 70: 317-326
Elsevier

317

JNS 2554

Plasma and Gamma-Globulin Infusion in Chronic Inflammatory Polyneuropathy

M. Vermeulen^{1,*}, F. G. A. van der Meché¹, J. D. Speelman², A. Weber² and H. F. M. Busch¹

¹Department of Neurology, University Hospital Dijkzigt, 3015 GD Rotterdam, and ²Department of Neurology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (The Netherlands)

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993;56:36-39

Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study

M Vermeulen, P A van Doorn, A Brand, P F W Strengers, F G I Jennekens, H F M Busch

5

**IVIgG in paediatric neurology....
Ausztrál vizsgálat**

Nosadini M et al.

Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome
Dev Med Child Neurol. 2016 Nov;58(11):1180-1192.

- Retrospektív vizsgálat 2000-2014. Ausztrália, nagy gyermekkorház IVIG neuroimmunológiai alkalmazása az érvényes ajánlásokhoz igazítva
- 196 gyermek, átlag életkor 6,5 év (3 hó-15 év)
- Indikációk: GBS, MG, CIDP, OMS, aNMDA- és Rasmussen-encephalitis, immunmediált epilepsziák, ADEM, NMO, PANDAS/Tourette-syndroma
- **Irányelvek** (megalapozott, felmerülő, kivételesen támogatott, nem támogatott) vagy A,B,C és U szintű evidenciák (USA)
- A legtöbb IVIG adag: CIDP
- A legjobb kimenetel: aNMDA encephalitis, GBS és MG
- A legrosszabb eredmény: Rasmussen-encephalitis, epilepsziák

6

Indication categories	Indication groups: Specifications
CNS INDICATIONS (n=113, 57.7%)	
<i>Encephalitis (n=47)^a</i>	Infectious and infection-associated encephalitis (n=11): Enterovirus (n=7), Mycoplasma (n=1), HSV (n=1), Acute necrotizing encephalopathy (n=1), Influenza (n=1) Anti-NMDAR encephalitis (n=8) Acute disseminated encephalomyelitis (n=7) Rasmussen's encephalitis (n=5) Other autoimmune or immune-mediated encephalitis (n=16): Basal ganglia (n=4), anti-VGKC (n=1), Suspected autoimmune encephalitis (n=11)
<i>Inflammatory demyelinating CNS diseases (n=29)</i>	Monophasic inflammatory demyelinating CNS diseases (n=22): Transverse myelitis (n=21), Optic neuritis (n=1) Relapsing inflammatory demyelinating CNS diseases (n=7): Multiple sclerosis (n=4), Neuromyelitis optica with anti-AQP4 or anti-MOG antibodies (n=3) ^b
<i>Epilepsies (n=11)</i>	Epilepsies (n=11): FIRES (n=3), Lennox-Gastaut (n=2), Landau-Kleffner (n=1), Other (n=5)
<i>Autoimmune CNS syndromes (n=10)</i>	Opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome (n=9) ROHHAD syndrome (n=1)
<i>Postinfectious movement disorders (n=6)</i>	Sydenham chorea (n=4) Other (n=2): Acute cerebellar ataxia (n=1), Complex movement disorder (n=1)
<i>Paediatric acute neuropsych. syndromes (n=3)</i>	Paediatric acute neuropsych. syndromes (n=3): PANDAS/Tourette syndrome (n=2), PANS (n=1)
<i>Genetic auto-inflammation (n=2)</i>	Genetic auto-inflammation (n=2): Aicardi-Goutières syndrome (n=1), Suspected autoinflammatory neurodegenerative brain disorder (n=1)
<i>CNS involvement in systemic inflammatory diseases (n=2)</i>	Neuropsych. systemic lupus erythematosus (n=2)
<i>Undiagnosed complex autoimmune disorders (n=3)^c</i>	Undiagnosed complex autoimmune disorders (n=3)
PNS INDICATIONS (n=83, 42.3%)	
<i>Demyelinating neuropathies (n=64)</i>	Acute demyelinating neuropathies (n=55): Guillain-Barré syndrome (n=55) Chronic demyelinating neuropathies (n=9): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (n=7), Mononeuritis (n=2)
<i>Disorders of the neuromuscular junction (n=12)</i>	Myasthenia gravis (n=12)
<i>Inflammatory myopathies (n=7)</i>	Inflammatory myopathies (n=7): Dermatomyositis (n=6), Orbital myositis (n=1)

Nosadini M et al. Dev Med Child Neurol. 2016 Nov;58(11):1180-1192.

7

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

- Krónikus autoimmun demyelinizáció a perifériás idegeken (gyengeség, érzés- és járászavar)
- Diagnózis: klinikai tünetek, elektrodiagnostika (ENG) és **biomarker?**
- Kezelhető és reverzibilis kórkép
- Kezelés: IVIG (ICE study 2009)

Dózis (telítő): 2 g/kg

Dózis (fenntartó): 1g/kg/ 3 hetente 24 hétig

vagy: 0.5 g/kg/2 hetente

vagy: 2 g/kg / 4 hetente

Cortese et al.

Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP
Clinical relevance of IgG isotype
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.
2019 Nov 21;7(1):e639

8

Guillain-Barré-syndroma (GBS) (I.)

AIDP, AMAN, AMSAN, Miller-Fisher-syndroma

- Incidencia: 1/100 000/év (< 18 év) és 2/100 000/év (felnőtt)
- Klasszikusan akut, monofázisos bénulás, megelőző infekció után
- Plató/mélypont: 4 hét (felnőtt), **2 hét (gyermek)**
- Szimmetrikus gyengeség, érzészavar, areflexia, **fájdalom (gyermek)**
- **Gyermekeknél gyorsabb progresszió, jobb gyógyulás, alacsonyabb mortalitás, 15% respirátor igény (felnőtteknél 30%)**
- Antitestek: MAG (myelin asszociált glikoprotein antitest) gangliozid ellenes antitestek(GM1-2-3-4,GD1a-b,GD2-3,GT1a-b,GQ1b)
- Kezelés: szupportív és immunmodulációs

9

Guillain-Barré-syndroma (II.)

Immunterápia: IVIG vagy plazmaferezis - AAN irányelvek

- Progresszív gyengeség
- Fenyegető légzési elégtelenség (lélegeztetési igény)
- Bulbaris gyengeség
- Járásképtelenség

IVIG (kis esetszámú, RC tanulmányok): **dózis: 2 g/kg (2 vagy 5 nap alatt)**

Lerövidíti a gyógyulási időt, 2 héten belül a többség javul és 3 hónapon belül járóképes, de összességében nem jobb a kimenetel

Általában 1 kurzus elég, nem megfelelő javulás esetén 2. kurzus (egyénenként változó se IgG szint)

Felnőttek: futó klinikai vizsgálat (gyermekeknél hasonlót terveznek):
kis esetszámú study szerint a relapsus ráta nagyobb a 2g/kg/2 nap adagnál

Plazmaferezis: rapid progresszió, sürgős lélegeztetési igény, bulbaris gyengeség esetén

Gyermekeknél az IVIG preferált (biztonságos, egyszerűen beadható)

10

Guillain-Barré-syndroma (III.)

IVIG terápia (kontrollált tanulmány, kis betegszám, <18 év)

2009 British Society for Immunology

Enyhe esetek (5 m járás segítség nélkül)

0,5 g/kg/2 napig szignifikánsan gyorsabb javulás (átl. 8 nap, kontroll csoport 32 nap)

Súlyos esetek (járás < 5 m segítség nélkül)

random vagy 1 g/kg (2 nap) vagy 0,4 g/kg (5 nap)

A gyógyulás/javulás mértéke azonos, de magasabb a relapsus ráta a rövidebb, nagyobb dózisú IVIG kurzusnál, mint a hosszabb, kisebb dózisúnál.

***Bizonyos esetek** nem javulnak 2 héten belül, 1 éven túl is járásképtelenek

? 2. IVIG kurzus ? add-on primer terápia ? Plazmaferézis

11

VIEWS & REVIEWS OPEN ACCESS LEVEL OF RECOMMENDATION

Neurology®

AMERICAN ACADEMY OF
NEUROLOGY®

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis

2020 Update

Pushpa Narayanaswami, MBBS, DM, Donald B. Sanders, MD, Gil Wolfe, MD, Michael Benatar, MD, Gabriel Cea, MD, Amelia Evoli, MD, Nils Erik Gilhus, MD, Isabel Illa, MD, Nancy L. Kuntz, MD, Janice Massey, MD, Arthur Melms, MD, Hiroyuki Murai, MD, Michael Nicolle, MD, Jacqueline Palace, MD, David Richman, MD, and Jan Verschuuren, MD

Neurology® 2021;96:114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124

- IVIG vagy PLEX rövidtávú kezelések fenyegető krízisben, légzési elégtelenségben egyformán effektívek, de pl. sepsisben PLEX nem, veseelégtelenségben IVIG nem
- Enyhe MG/ocularis MG esetén IVIG talán kevésbé hatékony
- MuSK MG esetén PLEX hatékonyabb lehet
- Fenntartó IVIG kezelés: refracter MG esetén vagy ha az IS kezelés ellenjavallt

12

MOG antibody-associated demyelination (MOGAD) MOG-IgG pozitív központi idegrendszeri demyelinizációs kórképek

Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination

Ramanathan S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89:127–137.

n = 59 (33 gyermek) cohort

klinikai megjelenés (ON, ADEM, NMOSD, TM) évi relapsus ráta (ARR), kimenetel (EDSS)

terápia (corticosteroid, azathioprine, mycophenolat, methotrexate, rituximab)

IVIG indukciós dózis 2g/kg, fenntartó 1g/kg havonta

Következtetés: ON és ADEM (kizárólag gyermekkor) a leggyakoribbak, steroid rezponzívak, de magas a relapsus ráta, EDSS ON-ben a legjobb, myelitiseknél kevésbé

13

MOG antibody-associated demyelination (MOGAD) MOG-IgG pozitív központi idegrendszeri demyelinizációs kórképek

Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder

Chen JJ et al. Neurology. 2020 Jul 14;95(2):e111-e120.

Multicentrikus retrospektív tanulmány a különböző, hosszútávú immunoterápiák hatékonyságának meghatározására

(1-nél több epizód, MOG-IgG +, 6 hó-nál hosszabb immunoterápia)

n = 70 (6-61 év, 33% < 18 év)

ARR: mycophenolat 74%, rituximab 61%, azathioprine 59%, **IVIG** 20%, interferon béta, fingolimod, glatiramer ac.

n = 9 áttörő relapsusok

Következtetés: a fenntartó immunoterápiák csökkentik a demyelinizációs epizódok ismétlődését, a legalacsonyabb ARR az **IVIG** terápiánál van, az SM módosító gyógyszerek hatástalanok

14

OMS (opsoclonus-myoclonus syndroma) Immun-mediált cerebellaris ataxiák

- OMS („dancing eyes”): ritka, immun-mediált kórkép, a neurológiai tünetek (táncoló szemek, myoclonusok, ataxia) mellett gyermekkorban irritabilitás, alvászavar, hosszú távon tanulási és viselkedési problémák
- Idiopátiás, post-/parainfekciós, paraneoplasticus
- Incidencia: 0,18/1 000 000 (UK prospektív study) átl. 1,5-2 év
- Nincs specifikus antitest
- Genetikai fogékonyság feltételezhető (szülők)
- Neuroblastoma az OMS esetek 50%-ában
- Postinfekciós esetek (Hepatitis C, EBV, HIV, CoxsackieB, Streptococ)
- Subcut kezdet, ataxia, elesések, progresszió: napok/hetek, opsoclonus jöhet később, irritabilitás
- Diagnózis: klinikai, agyi MR negatív, neuroblastoma kizárandó!
- Immunterápia: steroid + **IVIG** az első vonalbeli kezelés (multicenter open-label study, n = 53 gyermek, neuroblastoma, steroid, chemoterápia, 12 hó IVIG: javult a responsiv ráta (41-ről 81%-ra)
- Prognózis: a motoros tünetek a kezelés megkezdésével javulnak (60%) később pszichomotoros elmaradás, tanulási problémák

15

Anti-NMDA receptor encephalitis

- 2005-ben egy fiatal nőbetegnél pszichiátriai tünetek, memória-zavar, csökkenő tudatszint, centrális hypoventilláció, ovarium teratoma és antitestek egy hippocampusban expresszált antigén ellen.
- Az antigént N-methyl-D-aspartat receptor (**NMDAR**) néven azonosították, az antitestek a **GluN1** alegység ellen képződnek, a liquorban és a serumban is megjelennek.
- A fent leírt kórkép az anti-NMDAR encephalitis, amely a leggyakoribb autoimmun encephalitis az ADEM után.
- A tünetek gyermekkorban inkább neurológiai, felnőttkorban inkább pszichiátriai megjelenésűek.
- **Kezelés:** első vonal (steroid, IVIG, plazmaferézis)
második vonal (Rituximab, Cyclophosphamid)

16

Anti-NMDA receptor encephalitis

Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study
Titulaer MJ et al. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):157-65.

Multicenter study, GluN1+, n = 577 (212 gyermek)

4,8,12,18,24 hó kontroll,

94% kapott első vonalbeli terápiát (steroid/IVIG/PLEX)

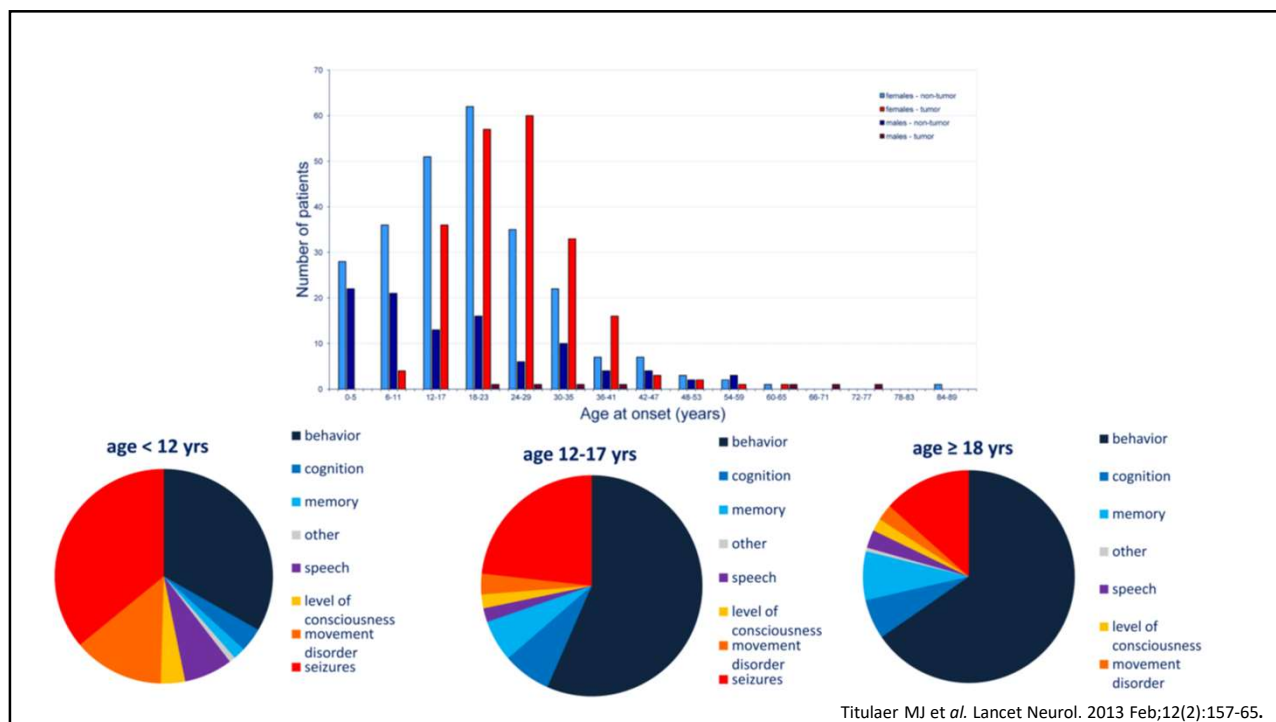
53% javult 4 héten belül, 81% jó kimenetel 24 hónapra

jó prognózis: korai kezelés, nincs szükség intenzív osztályra

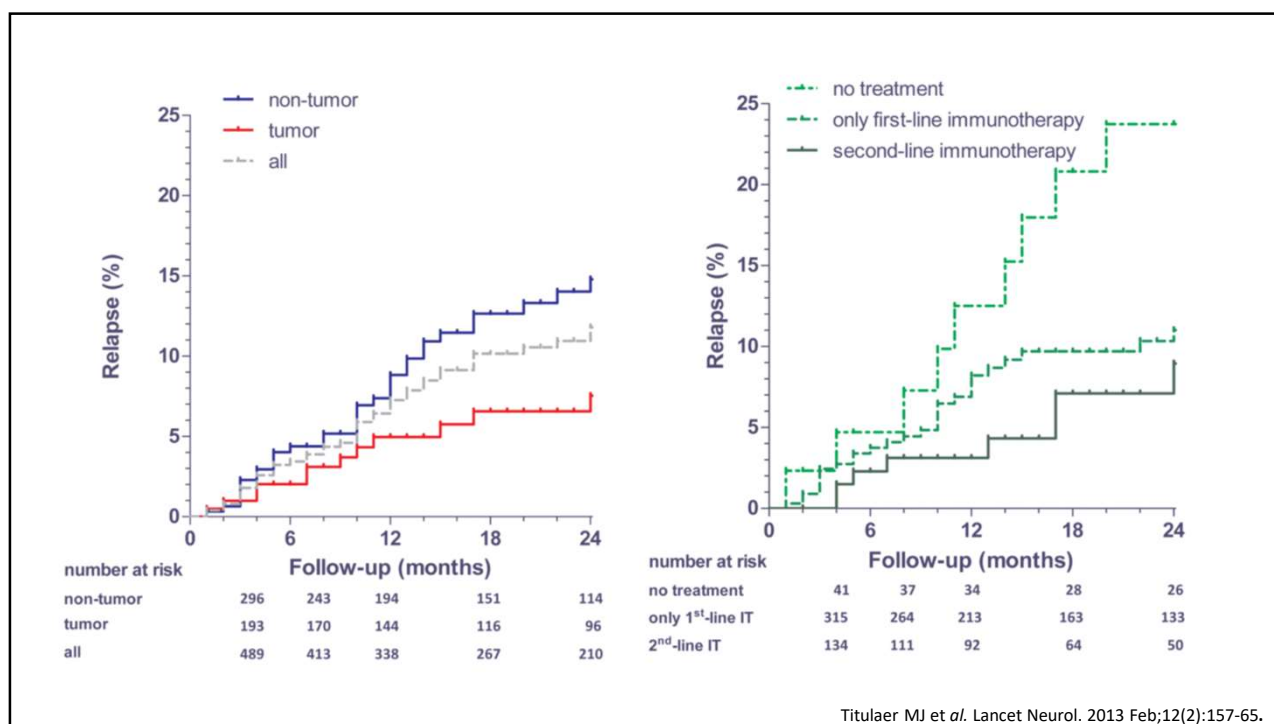
relapsus 12% (enyhébb, mint a kezdet)

Következtetés: aNMDAR encephalitis jól reagál az immunoterápiára, ha a first line kezelés nem hatékony, akkor a second line terápia rendszerint igen

17



18



19

Autoimmun epilepsiák

- Az immunrendszer szerepe bizonyos epilepsiák pathogenezisében már hosszabb ideje ismert. A görcsök kiváltásában/roham-indukcióban az **IL-6 és IL-8** proinflammatorikus citokinek bizonyítottan résztvesznek.
- Az agyban a chemokinek szerepet játszanak a neuralis fejlődésben és a synapticus működésben. Az IL-6 és IL-8 a központi idegrendszerben termelődik (microglia, neuronok, astrocyták)
- Bizonyított, hogy görcsaktivitás alatt IL-6 indukálódik/termelődik (Billau et al.)
- Újabb felvetés, hogy az inflammatorikus citokinek befolyásolhatják a neurotranszmissziót.
- Az **IVIG** erősen feltételezett hatásmechanizmusa a neuroinflammatorikus kórképekben: redukálja az anti-glutamát decarboxiláz antitesteket, befolyásolja a citokineket, blokkolja az Fc receptorokat és eliminálja a complement komponenseket

20

Intravenous immunoglobulin for the management of intractable epilepsy in a boy.

Papadopoulou-Alataki E, et al. Hippokratia. 2017 Jan-Mar;21(1):55-57.

9,5 éves fiú, asztatikus rohamok, majd állandósult görcsök, pszichomotoros regresszió, MR negatív, EEG generalizált SW paroxysmusok,

Dg: Lennox-Gastaut, AED terápia: VPA, TPM, LEV végül **IVIG** 3 hetente 2g/kg, 6. infúzió után 50% rohamszámcsökkenés, 17. inf. után görcsmentes, totál IVIG 20 inf.

2 éves kontroll: görcsmentes, EEG norm és pszichomotorium rendeződött

Feltételezhetően immun-mediált epilepsziák: West-sy, Landau-Kleffner-sy.

Lennox-Gastaut: kis esetszámú közlések

Tang-Wai et al.: IVIG és nagy dózisú szteroid összehasonlítása: IVIG-re egyértelműen jobb terápiás válasz, rohamszám csökkenés és lényegesen kevesebb mellékhatás

Kérdés: az IVIG terápia indítása mikor? időzítés? hosszútávú eredmények?

IVIG hatékony, akkor is, ha nem az epilepszia kezdetén indítjuk

Intravenous immunoglobulins for epilepsy

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec; 2019(12): CD008557.

IVIG 50%-os roham-redukció

21

Neuroinflammatory Nexus of Pediatric Epilepsy

Bagla S, Dombkowski AA. J Pediatr Epilepsy. 2018 Jun;7(2):32-39.

- Evidenciák rohamosan növekvő tömege támasztja alá a tényt, hogy a neuroinflammáció fontos szerepet játszik a gyermekkori epilepsziák elindításában/kiváltás?/ és fenntartásában „Circulus vitiosus”
- Kezdeti inzultus (infekció, trauma, genetikai mutáció) miatti görcs gyulladós választ generál, amely további, visszatérő görcsöket provokál.
- A gyulladós- és immunválaszok jelátvivő szerepét a görcsök indulásában és az epileptogenezisben számos tanulmány igazolta.
- Anti-inflammatorikus gyógyszerek használata epilepsziákban hosszabb ideje ismert (ACTH: West-syndroma, CSWS)
- IVIG (*in vitro* study) IL-6 és IL-1béta redukció
- MicroRNS-ek szerepe

22

Összefoglalás

- Egyre szélesebb az indikációs kör neuroimmunológiai kórképekben gyermekeknél is.
- A kezelési irányelvek aktualizálása szükséges, evidenciákra támaszkodva, az IVIG kezelés racionalizálása érdekében.
- **Cél:** az ajánlásoknak megfelelően, a bizonyított és várhatóan előnyös hatás reményében indítsunk IVIG terápiát (GBS, anti-NMDAR encephalitis)
- **Az IVIG terápia bizonyítottan hatásos: GBS, CIDP, MG**