

# IVIG terápia immunológus szemmel

Dr. Honfi Dániel  
SZTE Reumatológiai és Immunológiai Klinika  
Neurológiai Kerekasztal, 2021.09.29.

# Előadás vázlata

1. Bevezetés
2. Hatásmechanizmus
3. IVIG terápia helye szisztémás autoimmun betegségekben

# Intravénás immunglobulin indikációi

- Pótlás miatt:
  - primer immundeficienciák
  - szekunder immundeficienciák
- Immunmoduláció révén:
  - ITP
  - Kawasaki betegség
  - Katasztrófa APS
  - Myositisek (DM)
- Súlyos infekciók

# Hatásmechanizmus I.

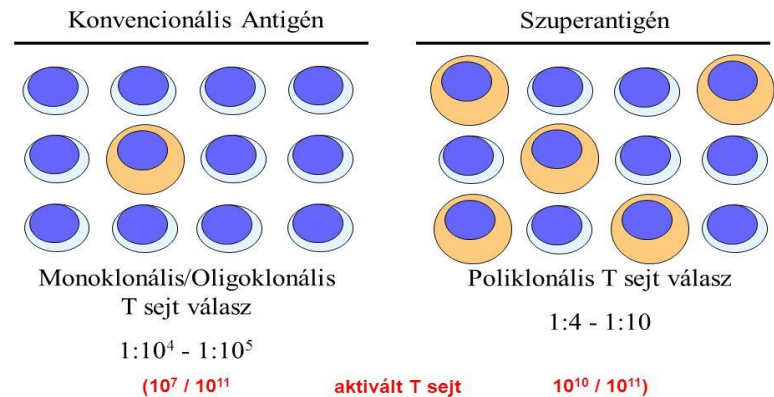
Rövid távú hatások:

- A keringő ellenanyagok semlegesítése idiotípus antitestekkel  
pl. szerzett hemophilia esetében a VIII. faktor inhibitor titert csökkenti

- A T-sejt szuperantigének neutralizálása  
pl. toxikus shock szindrómában a citokin produkciót csökkenti

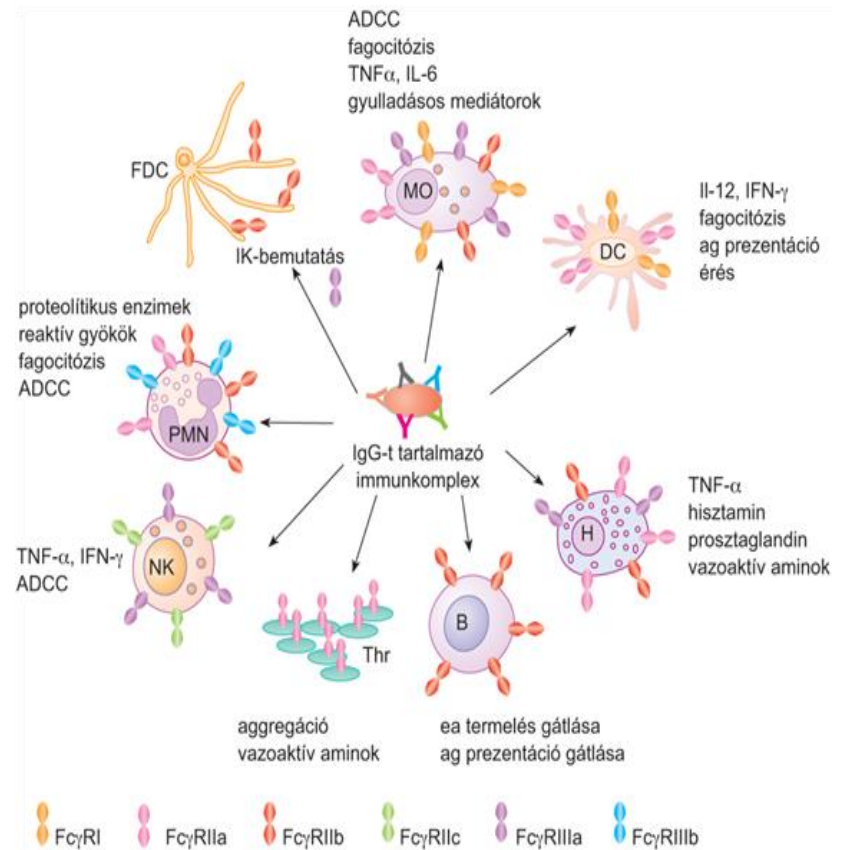
## Szuperantigének

- Fehérjék, melyek több – megfelelő TCR-t hordozó – T-sejthez tudnak kötődni és aktiválják azokat.



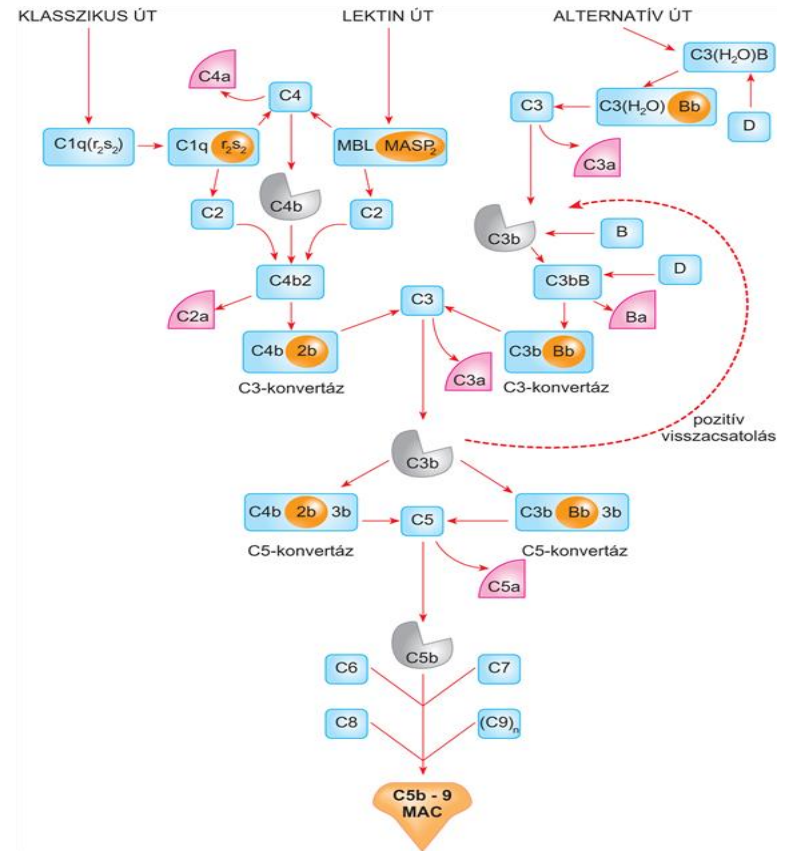
# Hatásmechanizmus II.

- A macrophagok Fc-receptorainak gátlása: macrophagok, ng, eo leukocytákon. IVIG kezelés mellett csökken az Fc receptor expressziója, és a receptormediált phagocytosis. pl. ITP



# Hatásmechanizmus III.

- A komplement mediált szöveti károsodás csökkentése: az aktív C3 és C4 megkötése, ezáltal a károsító hatás kivédése, illetve az inaktív formába való visszaalakulása. Pl. dermatomyositis, Kawasaki betegség.



## Hatásmechanizmus IV.

- Citokinek és egyéb proinflammatoricus molekulák gátlása: a T-sejtek IL-2, IL-10, IFN-gamma, TNF-béta termelése csökken. Pl. Kawasaki-betegség.

Hosszú távú hatások:

- B-sejtek antitesttermelésének szelektív módon történő gátlása: az IVIG készítményben található antiidiotípus antitestek neutralizálják a patogént autoantitesteket. Ez a mechanizmus más folyamatokkal együtt fejti ki hatását.
- Apoptosist elősegítő hatások: fokozott IgG katabolizmus. FcRn (neonatalis) szerepe az IVIG hatásában.

## IVIG terápia helye szisztémás autoimmun betegségekben

Első vonalbeli terápiaként nem alkalmazzuk (kivéve: Kawasaki-betegség, súlyos ITP)

Többszöri terápia refrakter esetben

Graviditás során (sok gyógyszer ellenjavallt)

Súlyos fertőzésben intenzív terápiás obszerváció alatt, valamint fokozott fertőzés rizikó során



## IVIG terápia helye szisztémás autoimmun betegségekben

- Antifoszfolipid szindróma

Egyik manifesztációja a thrombocytopenia. Elsődleges kezelés: antikoagulálás és kortikoszteroid adása. Terápiarezisztens esetekben jön szóba.

Abortuszok háttérében antikardiolipin antitest gátolja a placenta hCG-szekrúcióját és a trophoblastokat. IVIG kezelés ezeket semlegesíti.

300-400 mg/tskg 3 hetente vagy 1-2 g/tskg havonta.

- Katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS)

Többszervi elégtelenség (több mint 3), magas mortalitás. Adjuváns kezelés!

- Szisztémás lupus erythematosus

A terápia hatékonyan csökkenti a betegségaktivitást (ds-DNS szint csökkentés, Treg szuppresszor funkcióját fokozza).

Hagyományos terápiára nem reagáló (szteroid, azathioprin) cyclophosphamid vs. IVIG kezelés

SLE-s gravidáknál javította a kimenetelt, és az élveszületések számát.

Javaslat: 5 napon keresztül elosztva 2 g/tskg.

Boletis et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2000, 29: 321-327. 18 hónapos követés 14 aktív lupus nephritisben szenvedő betegnél.

Branch et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 182: 122-127.

- Kawasaki-betegség

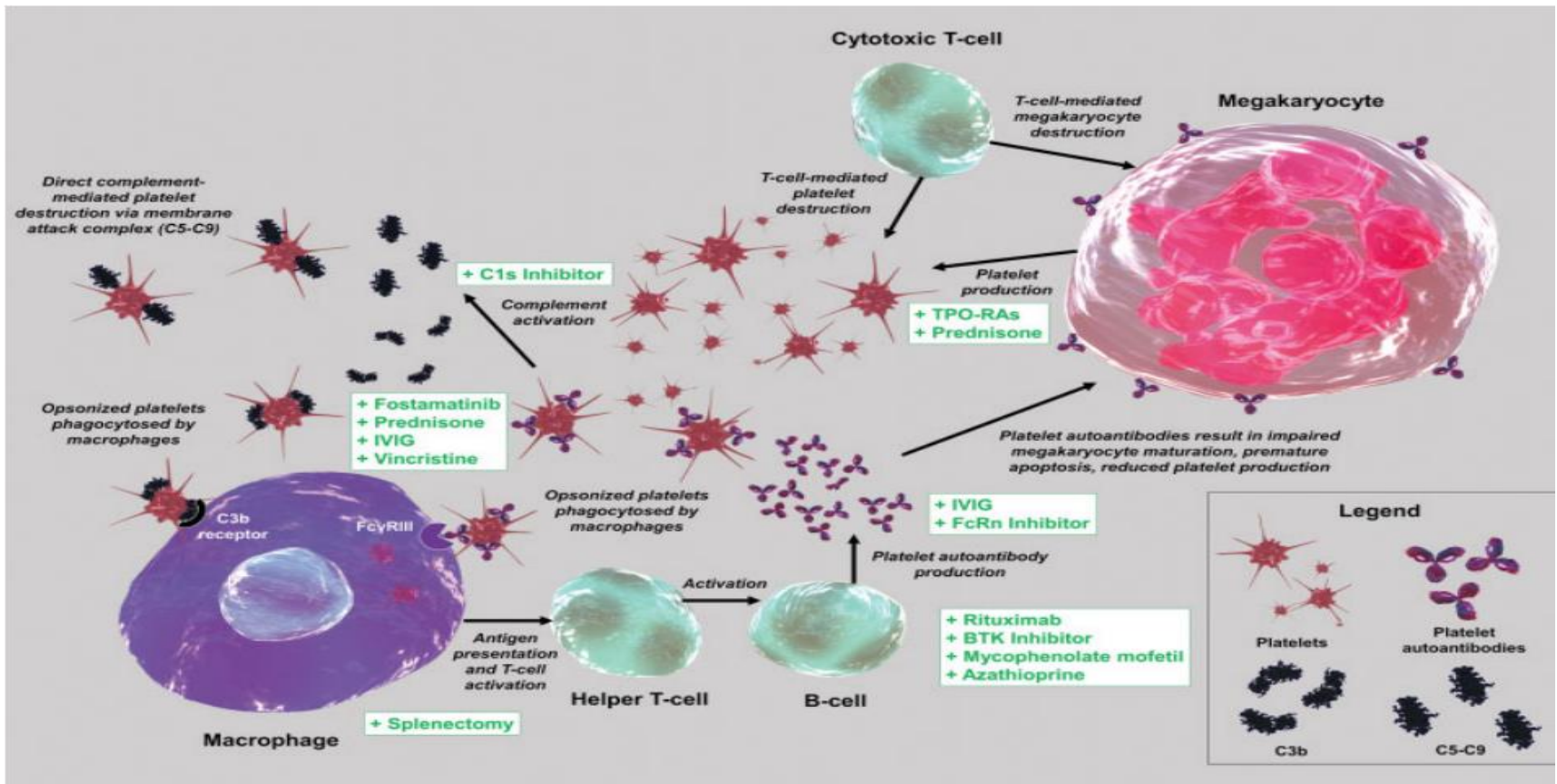
Gyermekkori szisztémás vasculitis, általában 5 év alatt jelentkezik.

Súlyos szövődmény: aneurysma, infarktus.

Terápia: 10 napon belül egyszeri nagy dózisú 2 g/tskg IVIG, mellé kiegészítő aszpirin és kortikoszteroid kezelés. Kombinált terápia jobb kimenetel.

Diagnosis	Clinical criteria
Persisting Fever	≥ 5 days
Presence of principal features	Bilateral conjunctival congestion
	Changes of lips and oral cavity
	Polymorphous exanthema
	Changes of peripheral extremities
	Acute non-purulent cervical lymphadenopathy

- Idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP)



**Fig. 1** Pathophysiology of ITP and impact of ITP treatments. IVIG, intravenous immunoglobulin; BTK, Bruton tyrosine kinase; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist; FcRn, neonatal Fc receptor.

Terápia: szteroid készítmények, rezisztens esetekben rituximab (anti CD20 antitest) IVIG vagy egyéb immunszuppresszív szerek (azathioprin, cyclophosphamid)

Terápia refrakter esetekben splenectomia (ritka), thrombopoetin analóg szerek (eltrombopag, romiplostim).

IVIG: 0,8-1 g/tskg egyszeri dózis.

- Myositisek

Heterogén betegség. Számos altípus: PM, DM, juvenilis PM/DM, zárványsejtes myositis, overlap myositis, necrotizáló autoimmun myopathia.

Terápia: elsősorban kortikoszteroid, másodvonalban: azathioprin, MMF, MTX.

Súlyos, rapidan progrediáló esetek, harmadvonalban: IVIG (szteroid spóroló). Elsősorban DM, PM illetve necrotizáló AIM. Kontroll izombiopszia (DM) során csökkent a komplement depozíció és az adhéziós molekulák expressziója. Havonta 2 g/tskg dózissal.

Overlap, zárványsejtes típusnál nem mutatott hatékonyságot.

- Autoimmun bőrbetegségek

Pemphigus vulgaris szignifikánsan csökkenti az aktivitást, és az autoantitest titert. 2 g/tskg dózisban szteroid mellett relapsusban lévő betegek akt.-a csökkent. Szteroid spórolás!

Cutan lupus első körben alkalmazott terápia: kortikoszteroidok, hydroxichloroquin, MTX, MMF, azathioprin. 2g/tskg három hónapon át csökkentette az betegségaktivitást.

Ky C et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin monotherapy in patients with cutaneous lupus erythematosus, result of proof-of-concept study Dermatol Rep. 2015 7, 5804.

Köszönöm a figyelmet!

