

Nörolojik ve Romatolojik
Hastalıklarda
İntravenöz immüoglobülin
Kullanımı

Cengiz KORKMAZ

Sunum planı

- IVIG nedir?
- Etki mekanizmaları
- Kullanıldığı hastalıklar
- IVIG içeriğinin önemi
- Yan etkileri
- Kullanılırken dikkat edilecek konular

İmmünoglobülin nedir?

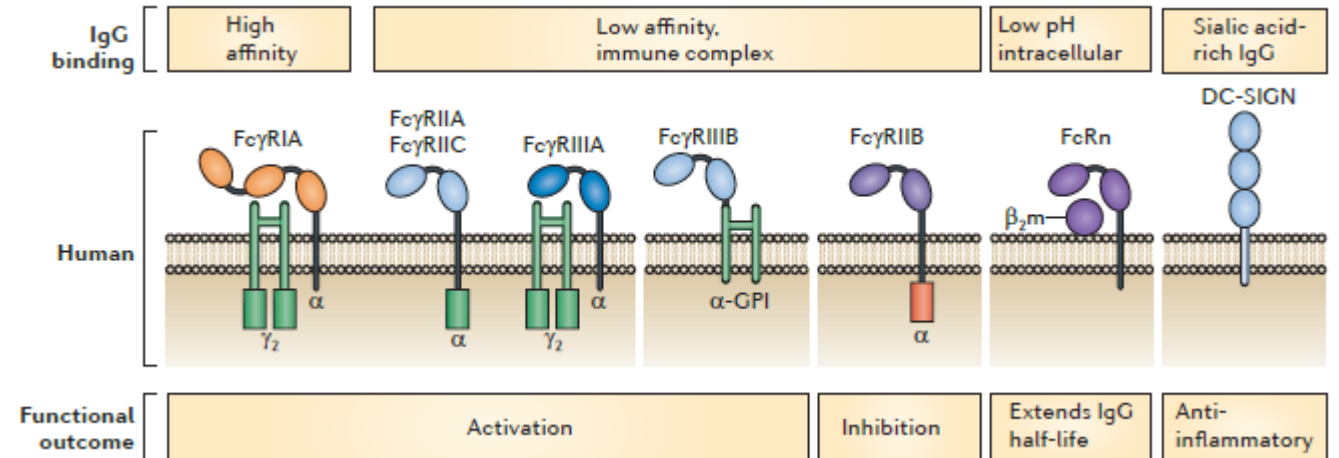
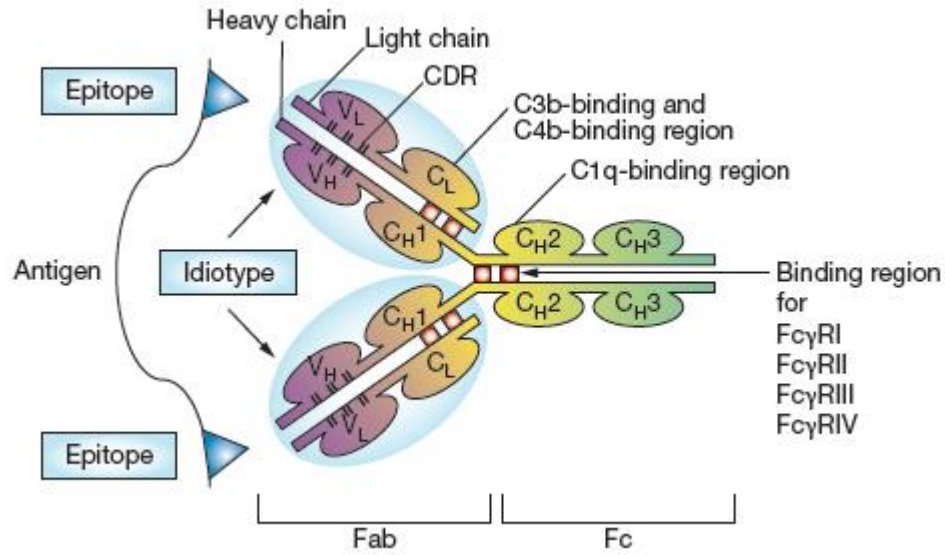
- Antikor solüsyonudur
 - 1000-60000 vericiden elde edilir.
 - % 95-99 Ig G (Çoğu monomerik) , çok az Ig M ve A'dan oluşur
 - Stabilizör (aminoasit ya da şeker)
 - 1 g IVIG içinde 4×10^{18} antikor bulunuyor
 - $>10^7$ virüs ve bakterilere karşı spesifik antikor vardır



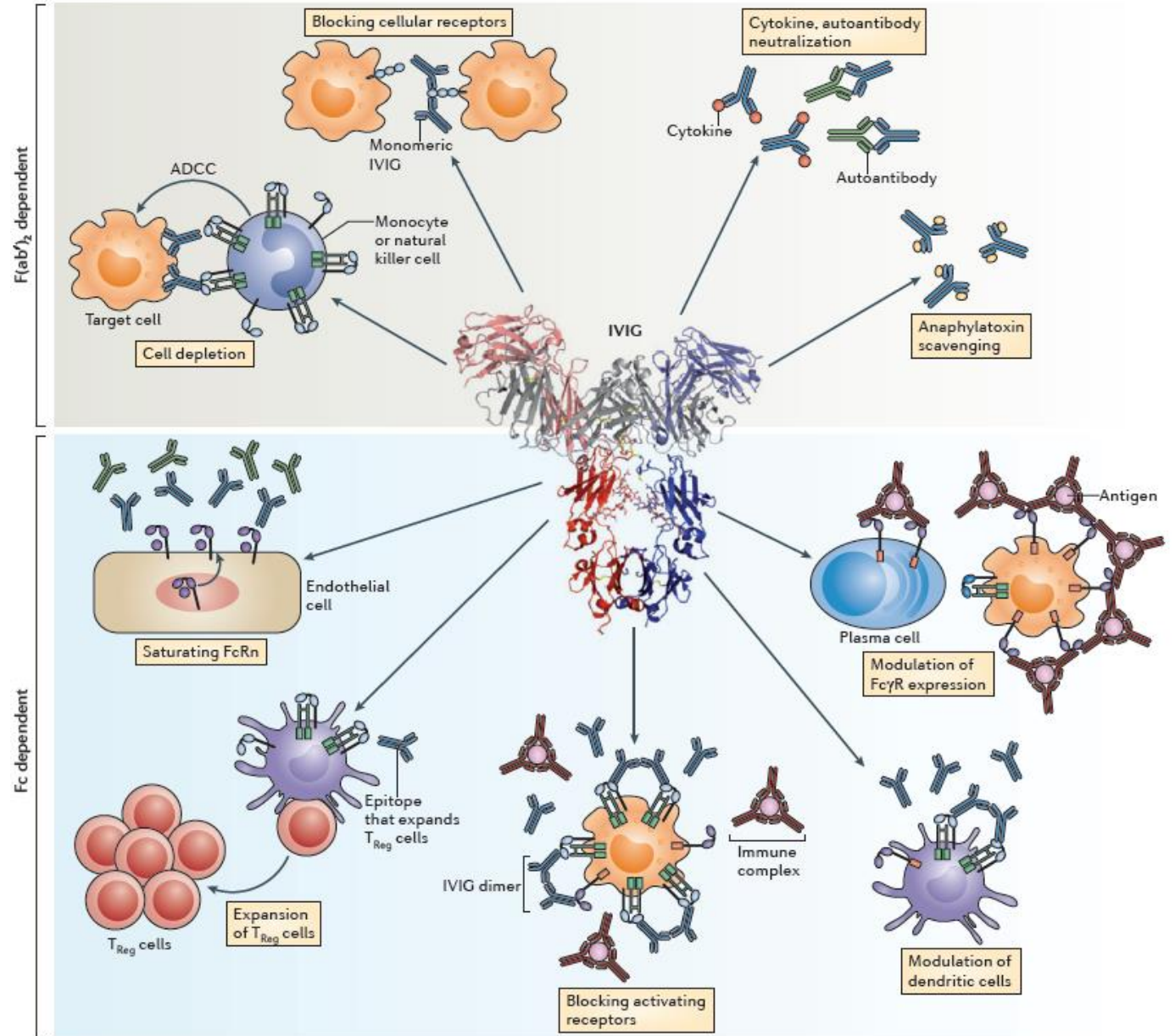
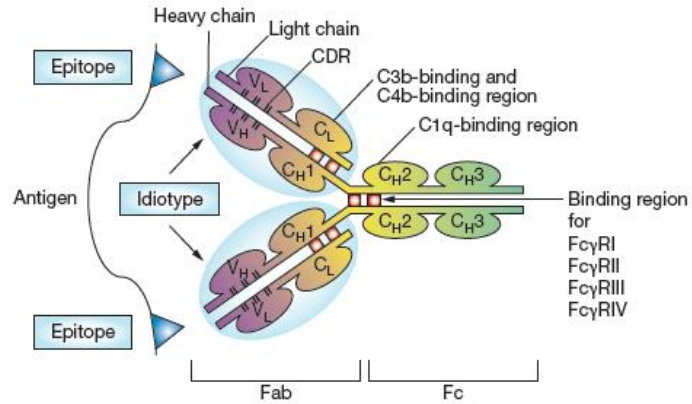
IVIG içeriđi

- IL-1, IL-2,IL-4,IL-10 ve TGF-Beta
- Polireaktif dođal antikorlar (Anti-idiotipik antikorlar)
 - Anti-DNA
 - Anti-Sm
 - Antifosfolipid
 - Antiglikoprotein
 - Antigangliozid
 - Anti-platelet
 - Anti-tiroglobulin
 - Anti-intrinsik faktör

Ig G Yapısı



Etki Mekanizmaları

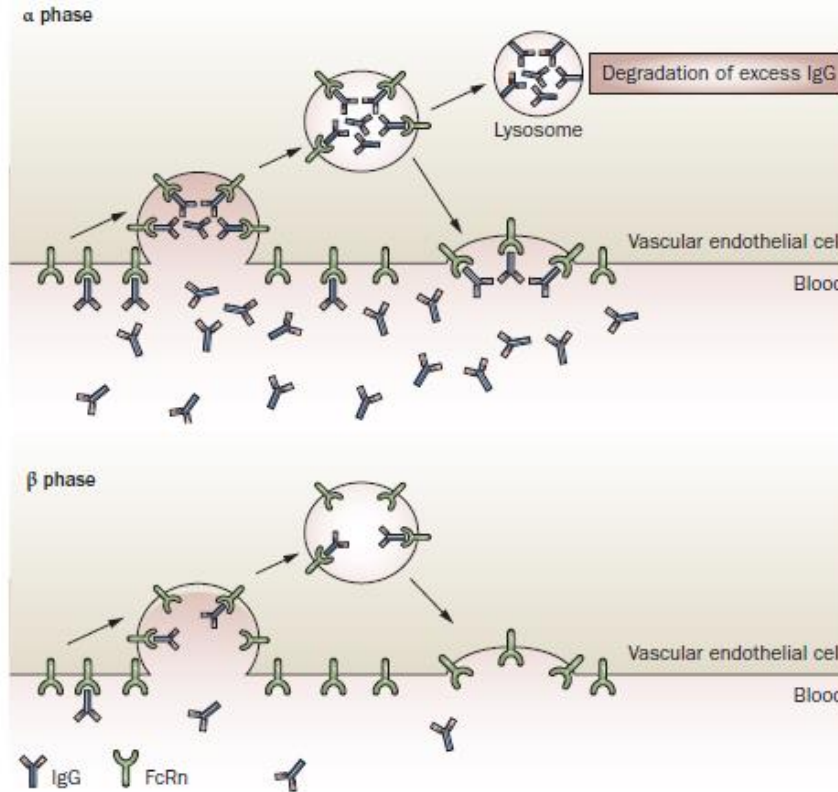
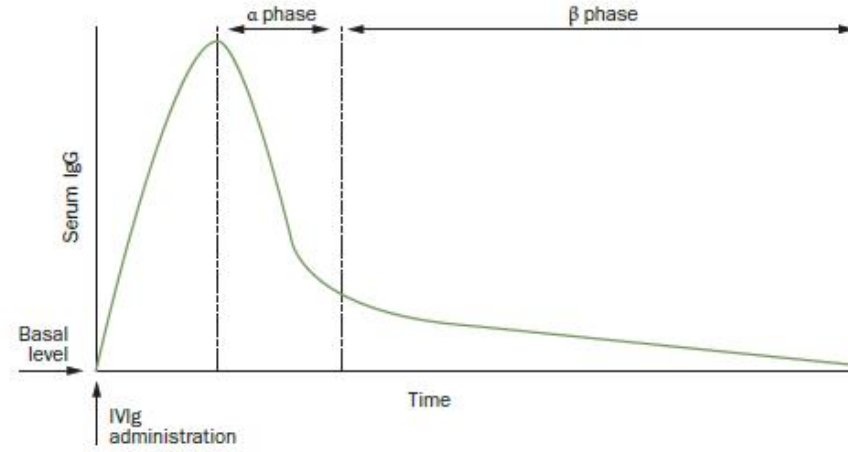


Farmakokinetiđi

α evresi: Ekstrasellüler dağılım +katabolizma
B evresi: Sadece katabolizma

2 g/kg verildiđinde; serum düzeyi 4 kat artar
48-72 saat içinde % 50 azalır.

BOS'da infüzyonun 2. gününde 2 katına çıkar



Nörolojide IVIG uygulamaları

Table 1 Efficacy of intravenous IgG in neurological diseases: evidence from clinical trials

Indication	Level of evidence
Guillain-Barré syndrome	Class I
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Class I
Multifocal motor neuropathy	Class I
Myasthenia gravis	Class I for short term efficacy; long-term efficacy has not been established
Dermatomyositis	Class I
Stiff-person syndrome	Class I
Polymyositis	Class IV
Neuromyelitis optica	Class IV
Autoimmune encephalitis	Class IV
Reflex sympathetic dystrophy	Class IV
Necrotizing autoimmune myositis	Class IV
Multiple sclerosis	Class I (not effective)
Alzheimer disease	Class I (not effective)
Anti-MAG paraproteinemic neuropathy	Class I (not effective)
Inclusion body myositis	Class I (not effective)
Postpolio syndrome	Class I for short-term efficacy (not effective)

MAG myelin-associated glycoprotein

UMUT VERİCİ SONUÇLAR

Narkolepsi

Otoimmün ensefalit

Lünemann JD, et. Neurotherapeutics 2016
Gold R et al. Nat Clin Pract Neurology 2007

Romatizmal hastalıklarda kullanımı

- **Kesin endikasyonlar**

- Kawasaki vaskülit
- Steroide dirençli Dermatomyozit
- ANCA pozitif vaskülitler

- **Olası endikasyonlar**

- Katastrofik AFAS
- SLE
- Sistemik vaskülitler
- Polimiyozi
- Sjögren sendromunun nörolojik komplikasyonları
- Jüvenil dermatomyozit

BÜTÜN İVİG'ler AYNI DEĞİLDİR

Immune globulin products for intravenous administration (IVIG or IGIV)

Trade name (United States)	Manufacturer (processed by)	Available form	Concentration, % (grams IgG per 100 mL)	Sugar	Sodium	Other*	mOsm*	IgA content	Viral reduction steps
Bivigam	Biotest Pharmaceuticals	Liquid	10	None	Sodium chloride 0.1 to 0.14 mol/L	Glycine 0.2 to 0.29 mol/L Polysorbate 80 1.5 to 2.5 mg/mL	<510 mOsm/kg	≤200 mcg/mL	Precipitation, cold ethanol fractionation, S/D, nanofiltration, low pH
Carimune NF	CSL Behring	Lyophilized	3, 6, 12	1.67 gram sucrose per gram protein	Sodium chloride <20 mg per gram IgG	None	192 to 1074 [†] mOsm/kg	1000 to 2000 mcg/mL	pH 4/pepsin treatment, nanofiltration, TSE removal
Flebogamma DIF	Grifols	Liquid	5, 10	50 mg/mL sorbitol	Trace	5%: PEG ≤3 mg/mL 10%: PEG ≤6 mg/mL	240 to 370 mOsm/kg	5%: <50 mcg/mL 10%: <100 mcg/mL	Cold ethanol fractionation, PEG precipitation, ion exchange chromatography, low pH, pasteurization, S/D, nanofiltration, TSE removal
Gammagard Liquid	Baxalta/Shire	Liquid	10	None	Not detectable	Glycine 0.25 mol/L	240 to 300 mOsm/kg	37 mcg/mL	S/D, low pH treatment, nanofiltration
Gammagard S/D (not available in United States; available in some other countries)	Baxalta/Shire	Lyophilized	5, 10	20 mg/mL glucose when prepared as a 5% solution ^Δ	8.5 mg/mL when prepared as a 5% solution ^Δ	When prepared as a 5% solution ^Δ : Glycine 22.5 mg/mL PEG 2 mg/mL Polysorbate 80 100 mcg/mL Albumin 3 mg/mL	636 mOsm/L when prepared as a 5% solution ^Δ	≤2.2 mcg/mL when prepared as 5% solution ^Δ	S/D, cold ethanol fractionation
Gammagard S/D Less IgA	Baxalta/Shire	Lyophilized	5, 10	20 mg/mL glucose when prepared as a 5% solution ^Δ	8.5 mg/mL when prepared as a 5% solution ^Δ	When prepared as a 5% solution ^Δ : Glycine 22.5 mg/mL PEG 2 mg/mL Polysorbate 80 100 mcg/mL Albumin 3 mg/mL	636 mOsm/L when prepared as a 5% solution ^Δ	<1 mcg/mL when prepared as 5% solution ^Δ	S/D, cold ethanol fractionation
Gammaked	Grifols	Liquid	10	None	Trace <7 mEq/L	Glycine 0.16 to 0.24 mol/L	258 mOsm/kg	46 mcg/mL (average)	Caprylate chromatography purified, low pH incubation, TSE removal
Gammaplex 5% Gammaplex 10%	Bio Products Laboratory	Liquid	5, 10	5%: 50 mg/mL D-sorbitol 10%: None	5%: Sodium acetate 2 mg/mL and sodium chloride 3 mg/mL 10%: <0.3 mmol/mL	5%: Glycine 6 mg/mL and polysorbate 80 approximately 0.05 mg/mL 10%: Glycine 0.2 to 0.3 mmol/mL and polysorbate 80 approximately 0.01 to 0.06 mg/mL	5%: 420 to 500 mOsm/kg 10%: Approximately 280 mOsm/kg	5%: <10 mcg/mL 10%: <20 mcg/mL	S/D, nanofiltration, low pH incubation
Gamunex-C	Grifols	Liquid	10	None	Trace <7 mEq/L	Glycine 0.15 grams/kg	258 mOsm/kg	46 mcg/mL	Caprylate chromatography purified, low pH incubation, TSE removal
Octagam 5% Octagam 10%	Octapharma	Liquid	5, 10	5%: 100 mg/mL maltose 10%: 90 mg/mL	≤30 mmol/L	Not reported	310 to 380 mOsm/kg	5%: ≤200 mcg/mL 10%: 106 mcg/mL (average)	Cold ethanol fractionation, S/D, pH 4 treatment
Privigen [®]	CSL Behring	Liquid	10	None	Trace ≤1 mmol/L	L-proline [®] 250 mmol/L	220 to 440 mOsm/kg	≤25 mcg/mL	pH 4 incubation, 20 nm virus filtration, depth filtration, TSE removal

IVIG düşünülürğünde

IVIG özellikleri

- Konsantrasyon
- Osmolalite
- Sodyum içeriđi
- Stabilizer
- Ig A düzeyi

Hasta özellikleri

- Yandaş hastalıklar
- Bilinen risk faktörleri
- Tolerabilite

Konsantrasyon

- Konsantrasyon % 3-12 arası deęiřir
- Yüksek konsantrasyonlular ile volüm yükü azaltılır
 - 70 kg kiřiye 2 g/kg dan verilecek
 - % 10'luk formülasyonda 1400 ml
 - % 5'lik formülasyonda 2800 ml vermelisiniz
- RİSKLİ HASTA GRUBU
 - Kalp yetersizliği
 - Hipertansiyon
 - >65 yaş

Osmolalite

- Liyofilize olanlar yüksek hiperosmolardır
 - Trombotik komplikasyonlar daha sıktır
 - Yavaş infüzyon
- RİSK FAKTÖRLERİ
 - DVT-PE öyküsü
 - KKY
 - Hiperkoagulabilite
 - Böbrek yetersizliği
 - İleri yaş
 - hiperproteinemiler
 - Hipertansiyon

Stabilizer

- Sukroz: Renal yetersizlik ile ilişkilidir
- Glukoz: Kan şeker düzenini bozar
- Maltoz: Glukoz metabolizmasını bozabilir, laboratuvar yanlışığ^ı yapabilir
- Sorbitol: Fruktoza metabolize olur; herediter fruktoz intoleransında verilmemeli
- L-prolin:

Sodyum

- Eser miktardan % 0.9'a kadar deęişir
- Yüksek volum IVIG infüzyonlarında sorun olabilir

- RİSK F
- KY
- HT
- İleri yaş

Ig A içeriđi

- Az miktarda içerir
- Selektif Ig A eksikliđi olanlarda Ig E veya G tipi antikor oluşabilir
- Risk faktörleri:
 - Selektif Ig A eksikliđi olup antikorunda bulunanlar
 - Daha önce anafilaksi geçirenler
 - KONTRENDİKE DEĞİL
 - Subkutan IVIG verildiđinde çok daha az
 - En az IgA ya sahip IVIG seçimi yapılmalı

IVIG vermeyi düşündüğümüzde

- Enfeksiyon varlığını görmek ve komplikasyonları öngörebilmek için;
 - Akut faz yanıtı (ESH, CRP)
 - Transaminazlar
 - Glukoz
 - Kreatinin
 - İdrar incelemesi yapılmalıdır

Yan etkiler

- Tüm IVIG infüzyonlarının %5 -15'nde
- Tüm IVIG alan hastaların % 20-50'sinde
- Ciddi YE:% 2-6
- Çoğu hafif
- İlk infüzyonda oluyor
- Preparat değişiminde de ilk infüzyonda rastlanıyor
- Dozla ilişkili (2 G/KG)
- Düzenli alanlarda nadir
- Yan etkiyi arttırıcı faktörler:
- Dehidratasyon, hipervizkozite, organ yetersizlikleri, santral venöz kateter , inflamasyonu tetikleyecek inflamatuvar durumlar

- *Perez EE, et al. J Allergy Clin Immunol 2017*
- *Pierce LR, Transfus Med Rev 2003*

Erken yan etkiler

- Erken yan etki: % 60
- Ig E aracılıklı olanlar ya da hızlı infüzyonla ilişkili reaksiyonlar
- İnfüzyon sırasında veya ilk 6 saatte
 - baş ağrısı, ateş, titreme, miyalji

Geç yan etkiler

- Geç yan etki: % 40
- Saatler ya da günler sonra ortaya çıkar (6 saat-5 GÜN)
 - Baş ağrısı
 - Aseptik menenjit
 - Tromboemboli (MI, inme, DVT)
- Renal yetersizlik
- Hemoliz

- *Stiehm ER. Transfus Med Rev 2013*
- *Ballow M. Immunol Res 2007*

SSS yan etkileri

- Baş ağrısı (Migrenli olanlarda risk fazla)
- Aseptik menenjit
- Nedeni:
 - Antijen antikor reaksiyonu veya Ig G nin kendisine bağı inflamasyona ikincil

Tromboembolik yan etki

- % 80 arteriyel (TIA, AMİ)
- Risk artışı
 - Doz (1 g/kg)
 - Veriliş hızı
 - Alta yatan hastalık ile ilişkili
- Kardiyovasküler risk faktörleri ≥ 2
- Herediter trombofili
- Hipervizkozite sendromu
- Kateterli olanlar
- Otoimmün hastaşlıklar
- Yaş>65
- Östrojen kullanımı
- Önceden tromboemboli öyküsü
- İmmobilizasyon

Tromboemboliyi önlemede

- Hidrasyon
- Dozu tek infüzyonda vermekten kaçınılmalı
- Yavaş verilmeli
- Düşük osmolaliteli ürün seçilmeli
- Hipervizkosite için riski olanlarda vizkozite ölçülebilir
 - IVIG öncesi plazmaferez ile vizkoziteyi düşürülmeli (Standart uygulama değil)
- Aspirin veya DMA heparin
 - Trombozitozlu ve/veya ESH yüksek olanlarda
 - immobil olanlarda
 - İnme geçirmişlerde
 - koroner sendromlularda

Böbrek ile ilişkili yan etkiler

- Hiponatremi
- Sükroz nefropatisi
- RİSK FAKTÖRLERİ
 - Önceden böbrek işlev bozukluğu
 - >65 yaş
 - Sepsis
 - Paraproteinemiler
 - Diabetes mellitus
 - Nefrotoksik ilaç kullanımı

Böbrek etkilenimini azaltmak için

- Hidrasyon
- Renal hasarlı hastalarda %5 veya daha az konsantreli olanları kullanmak
- Sukrozsuz kullanmak
- Dozu bölmek mantıklı

IVIG sonrası laboratuvar değişimleri

- Eritrosit sedimentasyon hızı (2-3 hafta sürebilir)
- Hiponatremi (yalancı)
- Lökopeni
- Yalancı oto antikor pozitiflikleri (ANA, RF, ANCA)
- Coombs pozitiflięi olabilir (% 30)
- Yalancı Beta-D glucan pozitiflięi olabilir (Aspergillozis)

IVIG ve Aşılama

- IVIG aşılamadan beklenen immün yanıtı bozabilir (canlı virüs aşıları için bu önemlidir)
- Seçilmiş olgularda IVIG kesildikten sonra antikor titresine bakılabilir.

Pratik bilgiler

- 2-3 infüzyondan sonra yanıt yoksa kesilmelidir (*Lünemann JD, Neurotherapeutics 2016*)
- İnfeksiyon varlığı IVIG etkinliğini azaltır (Antibiyotik...)
- Plazmaferezin bitiminde başla
- GBS'da ikinci doz IVIG gerekliliği net değil.
- Kawasaki hastalığında tek doz yeterli ancak ilk 10 gün içinde verilmelidir.
- IVIG öncesi Ig A düzeyine ve antikoruna bakmaya gerek yok (özel durum yoksa)

Yan etki olasılığını azaltmak için

- Uygun endikasyon
- SK ve IM uygulamaları daha az yan etkili
- Yavaş infüzyon
- Hidrasyon
- Enfeksiyon varsa antibiyotik
- IVIG öncesi direk Coombs'a bakılmalı
- Zorunlu olmadıkça preparat değiştirilmemeli

Sonuçlar

- Bütün IVIG'ler aynı değildir
- Bütün hastalar da aynı değildir
- Uygun endikasyon
- Hastaya göre IVIG
- Yan etkilere dikkat