

Klinik Pratikte İntravenöz İmmunglobulinler

Dr Figen Yargucu Zihni

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD Romatoloji BD



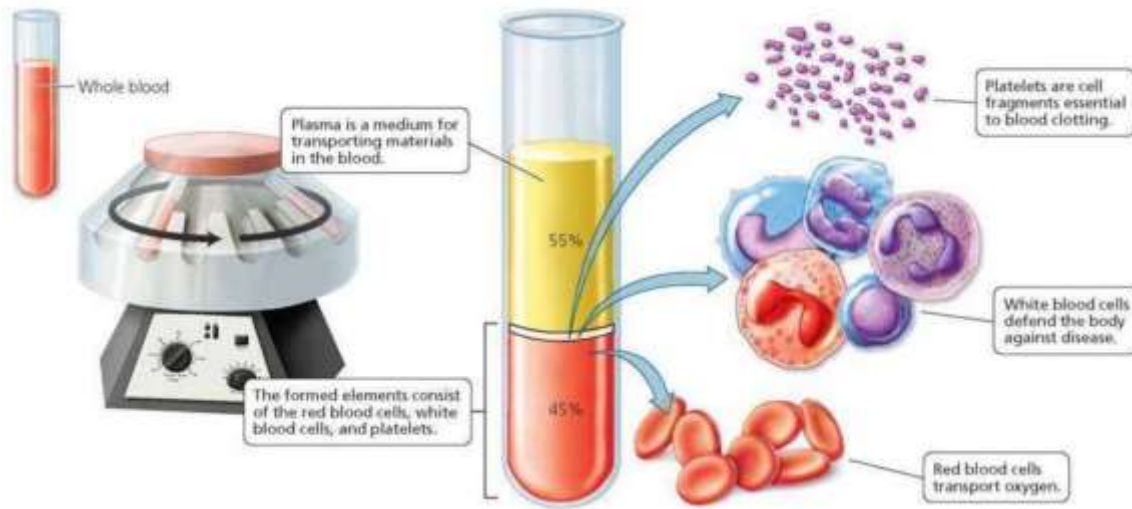
IVIG KEŞFİ-GELİŞİMİ

İnsan immunglobulininin tedavi amaçlı kullanımı 1952 yılında Bruton tarafından başladı.

1981'de trombositopenisi olan agamaglobulinemi tanılı hastada IVIG replasmanı ile trombositopeninin düzeldiği görülmüş.

ITP'de tedavi başarısından sonra otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır.

IVIG ÜRETİMİ



Manufacturing process of IgG preparations

Step	Methods
Gamma globulin acquisition	Cold ethanol fractionation <ul style="list-style-type: none"> • Cohn method • Cohn-Oncley modification method
Purification (removal of IgG aggregates)	Chromatography <ul style="list-style-type: none"> • Ion exchange chromatography • Anion chromatography • Caprylate chromatography Enzymatic or chemical modification <ul style="list-style-type: none"> • Caprylate precipitation, diethylaminoethyl (DEAE) Sephadex • Octanoic acid fractionation/precipitation • Polyethylene glycol precipitation
Additives (stabilization for storage)	Sugars (sucrose, maltose, glucose) Amino acids (proline, glycine)
Viral inactivation/removal	Low pH incubation Treatment at pH 4 plus pepsin Solvent/detergent treatment Caprylate treatment Virus filtration <ul style="list-style-type: none"> • Depth filtration • Ultrafiltration • Nanofiltration Heat pasteurization

IVIG preparatları

□WHO standartları

- En az 1000 verici havuzundan elde edilmeli
- Mümkün olan en az miktarda IgA içermeli
- In vivo birikim yapabilecek, koruyucu stabilize edici içermemeli
- IgG molekülleri mümkün olduğunca biyokimyasal açıdan modifiye olmamalı ve opsonizasyon ve kompleman fiksasyon aktivitesi göstermeli

Günümüzde uygulanan ürünlerde:

- Çok eser miktarda agregat bulunmakta
- \geq % 90 monomerik IgG içermekte
- Vazoaktif kontaminant içermemekte
- Fab ve Fc aracılı efektör fonksiyonlara sahip

**10.000 ila 60.000
donörlük büyük
plazma havuzları**

Kjellman H Proceedings of a workshop, Washington DC:US Department of Health and Human Services;1979;p:143-50

Hanson LA. Kjellman H Proceedings of a workshop, Washington DC:US Department of Health and Human Services;1979;p:150-9

Cassidy TJ. Proceedings of a workshop, Washington DC:US Department of Health and Human Services;1979;p:161-6

IVIG preparatları arasındaki farklılıklar

- Formülasyon (sıvı, liyofilize)
- Volüm yükü / konsantrasyon
- Osmolarite
- Sodyum içeriği
- Şeker içeriği
- pH
- IgA içeriği

Ig formülasyonları:
IgG monomer, dimer ve
IgA ve IgM agregatları,
stabilizatörler ve katkı
maddeleri+

Ürün tercihinde göz önüne alınmalı!!!

Formülasyon (sıvı, liyofilize)

- Ürünler sıvı veya liyofilize (dondurarak kurutulmuş)
- **Liyofilize ürünler**
- Oda ısısında saklanabilir, dimer oranları daha düşük
- Yüksek osmalalite (%3-12), köpüklenme riski, kullanıma hazır değil
- Yan etkiler daha fazla
 - Bu durum seyrelticinin tipine (SF, D5W, distile su)
 - Hazırlanma biçimine
 - Yüksek osmolariteye
 - Sallama sırasında protein denatürasyonuna bağlı olabilir
- **Likid ürünler**
- Kullanıma hazır (oda ısısına getirilmeli)
- Derişimi %5 ve %10
- Dimer oranı daha yüksek

Ürünün adı	Üretici firma Üretim yeri	Derişim	Formül	Ülkemizdeki formlar	Yarılanma ömrü	Saklama koşulları ve raf ömrü
Flebogamma-DIF	Grifols İspanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	30-32 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Gamunex-C	Grifols İspanya	%10	sıvı	5 gr, 10 gr, 20 gr	35 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Genivig	Sichuan Yuanda Shuyang, Çin	%5	sıvı	5 gr	28-29 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Ig Vena	Kedrion İtalya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	21 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
İntratect	Biotest Almanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	27 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Kiovig	Takeda Belçika	%10	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr, 20 gr, 30 gr	32.5 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Nanogam	Sanquin Hollanda	%5	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr	30 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Octagam	Octapharma İsviçre	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	40 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Privigen	CSL Behring İsviçre	%10	sıvı	5 gr, 10 gr	31-36 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Ronsenglob	Chengdu Rongsheng, Çin	%5	sıvı	5 gr	29-36 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Tegeline	LFB Fransa	%5	kuru toz	5 gr	36.4±16.5 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz

Hacim yükü (volüm)

- Toplam sıvı miktarı özellikle küçük bebeklerde, yaşlılarda, kalp ve böbrek hastalarında önemlidir
- Bu durumda yüksek derişimli, daha az sıvı miktarı içeren ürün kullanılmalıdır.
 - Vücut ağırlığı 70 kg olan bir hasta 2 gr/kg dozunda
 - %5'lik 100 ml olan solüsyondan toplam 2800 ml alacaktır, eğer
 - 10'luk solüsyondan 1400 ml

Sodyum içeriği

- Sodyum içeriği genellikle eser ile %0.9 arasındadır
- Bazı liyofilize ürünlerin hazırlanmasında %2'lik solüsyon kullanılır ve ürünün tuz miktarını artar
 - Tromboembolik olayların görülmesini arttırır

Şeker içeriği

- Şeker (sorbitol, glukoz, sukroz) bazı ürünlerde çökelti oluşumunu azaltmak için kullanılır
- Maltoz.....KŞ ölçümlerinde karışıklığa neden olabilir...
- Glukoz.....DM hastalarda regülasyonu bozabilir....
- SukrozAkut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (osmotik nefrozis?)
- Sorbitol.....Hereditör fruktoz intoleransında kontrendike

Osmolalite

- Ürünün şeker ve tuz içeriği osmolariteyi belirler (çoğu 290 mOsm/L)
- Hiperosmolarite tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir
- Liyofilize ürünler hiperosmolar duruma neden olur
- Düşük osmolalite önerilenler;
 - Kriyoglobulinemi
 - Gammapati/poliklonal hiperglobulinemi
 - Pediyatrik HIV
 - Belirgin hiperlipidemili
 - İmmobil kişiler

pH

- Çökelti oluşmasını önleyecek optimum pH 4.0-4.5'dur
- Bu pH'da dengeleyici olarak şekere gerek yoktur
 - Düşük pH ile flebit ilişkisi ?
- pH'ı fizyolojik seviyelerin altındaysa; enjeksiyon bölgesinde lokal rxn riski
- pH seviyeleri aralığının (4-7,2) alt ucuna doğru olan ürünler için yavaş bir infüzyon süresi önerilebilir.

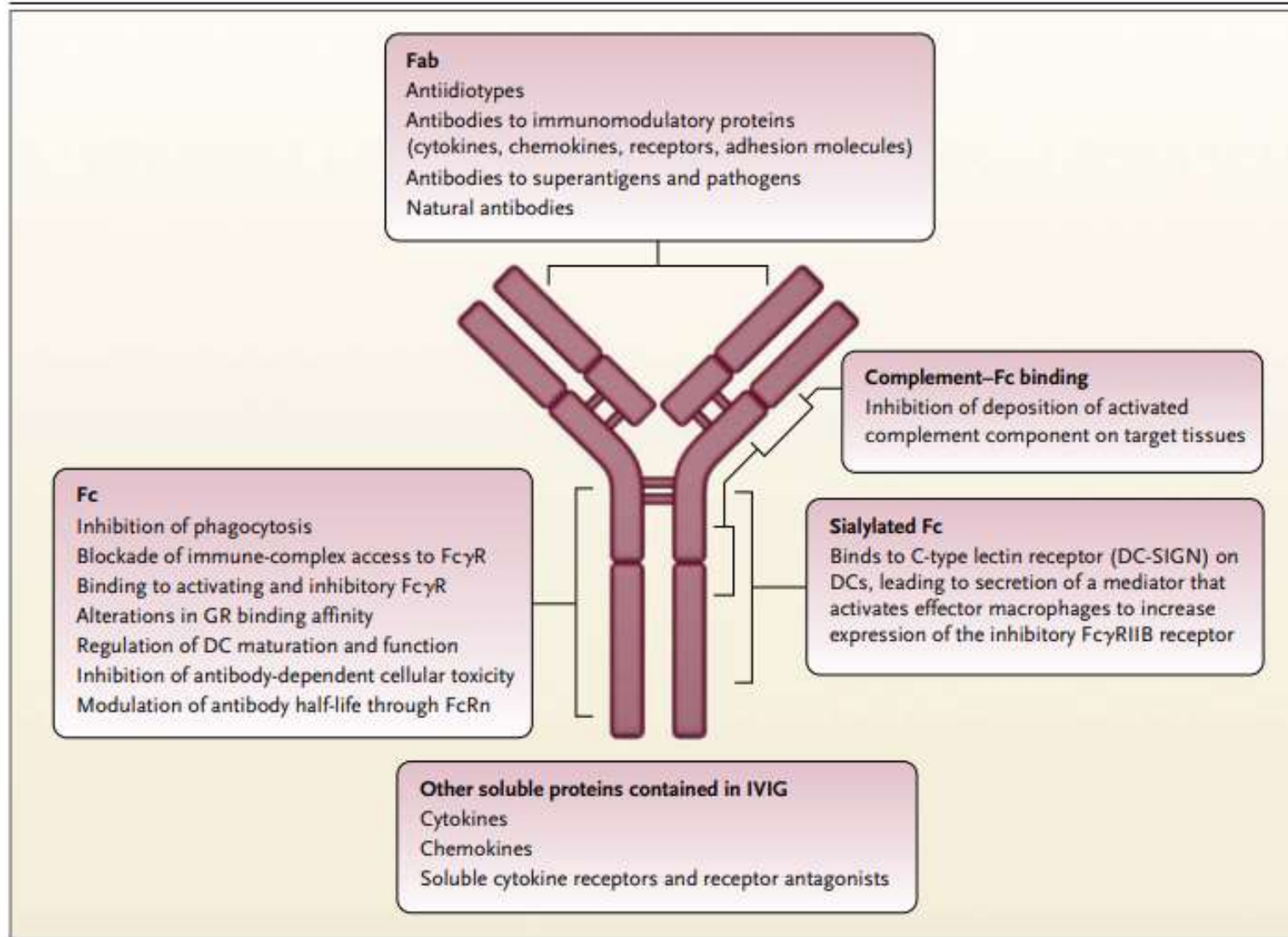
IgA içeriği

- Preparatlar farklı miktarlarda IgA içerir
- Selektif IgA eksikliği olan IgE-anti-IgA antikorların pozitif olduğu olgularda → ANAFLAKSİ
- IgA'ya karşı reaksiyon oldukça nadirdir
- Anti-IgA antikor taraması önerilmez
- Yine de IgA düzeyleri çok düşük (<7 mg/dL) preparatlar seçilebilir

Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, İgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	IgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

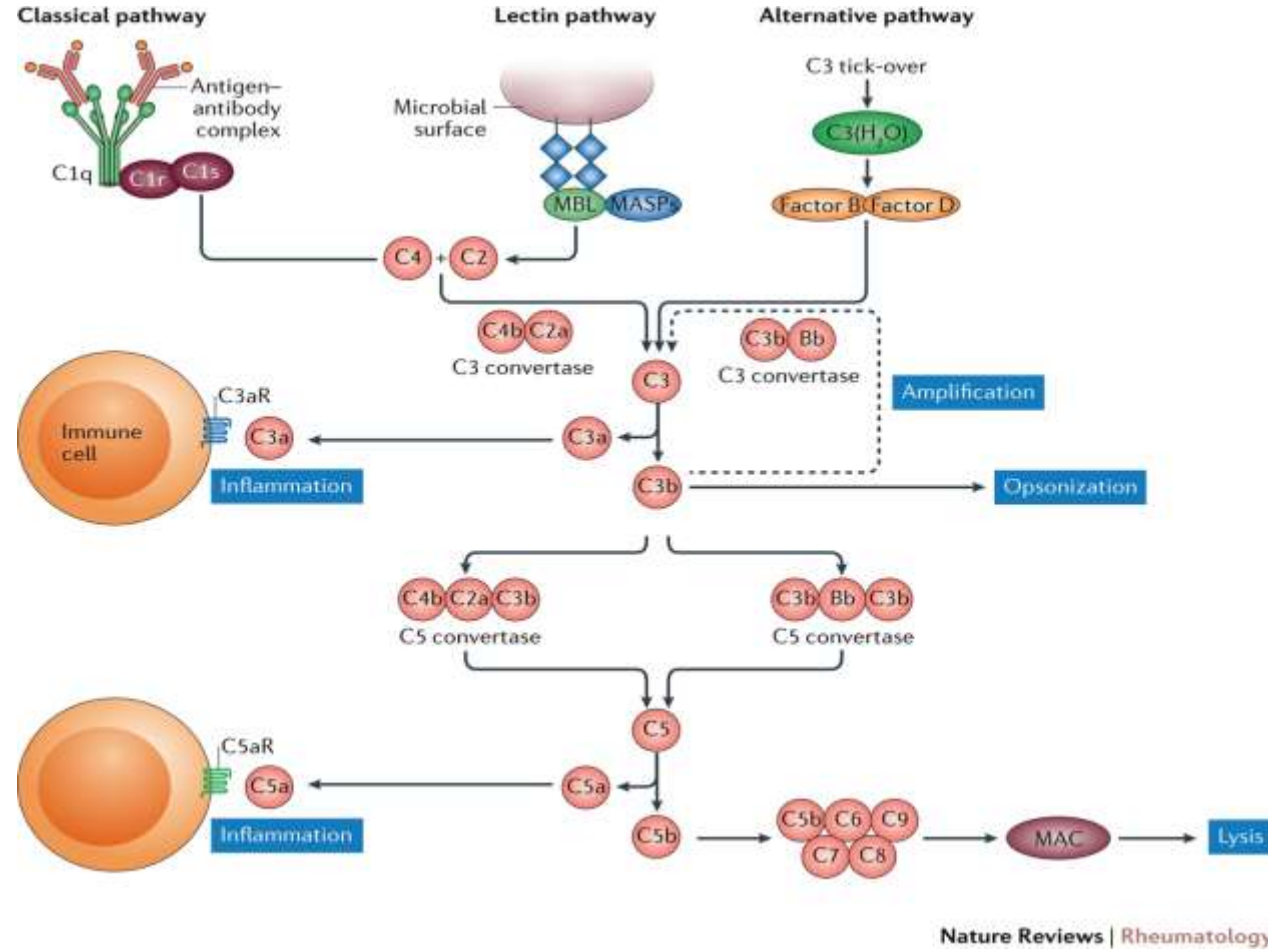
Etki Mekanizması



Fab ilişkili etkiler

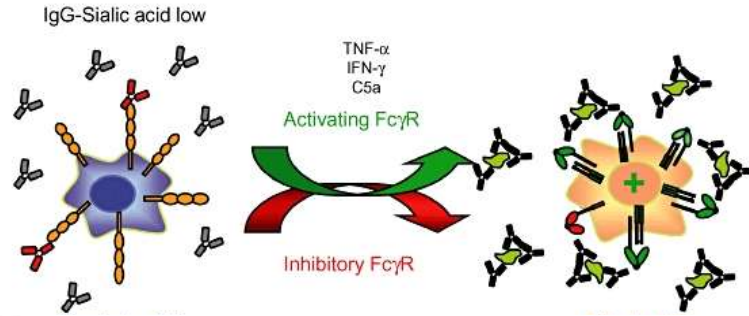
- Anti-idiotipik antikolar
 - Bir diğer antikorum değişken bölgesine bağlanma özelliğine sahip antikolar
 - Hem otoantikora bağlanarak hem de otoantikor üretimini azaltarak otoimmün hastalık gelişimini engeller.
- İmmunmodülatör proteinlere karşı antikolar
 - IL-1a, TNFa, IFN γ , CD4 ve CD5
- Süperantijenler ve patojenlere karşı antikolar
- Doğal antikolar

Kompleman sistemi üzerinden etkiler

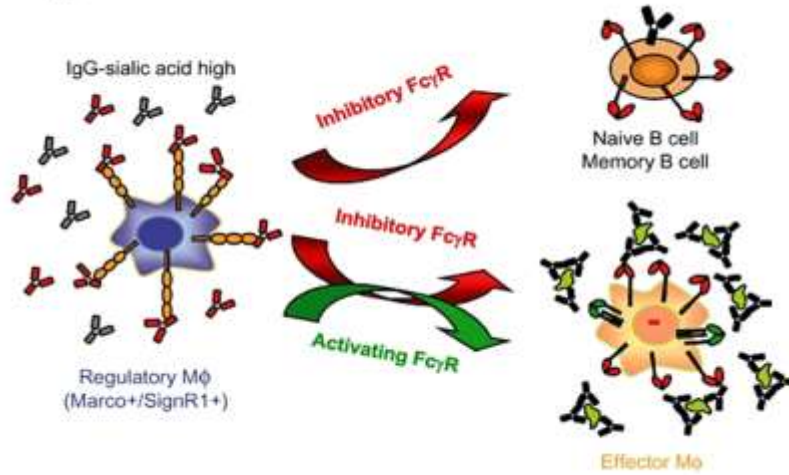


- C3b ve C4b ile etkileşime girerek C5b-C9 oluşumunu engeller
- C3a ve C5a; Fab aracılığıyla nötralizasyonu sağlar
- Membranöz nefropati ve DM'te önemli!!!

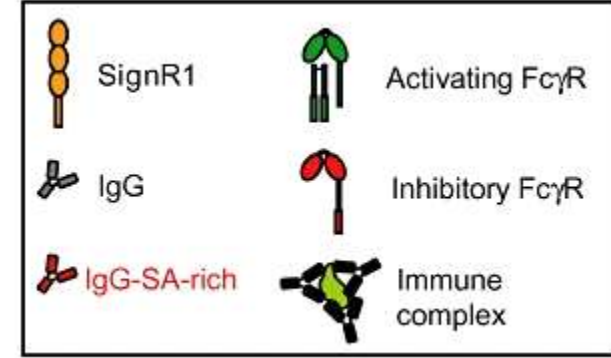
(a) Inflammation/autoimmune disease



(b) IVIG therapy



Fc-terminal siyalik asit



Marco: MACrophage Receptor with
COLlagenous structure
SignR1: specific intracellular adhesion
molecule-grabbing nonintegrin receptor 1

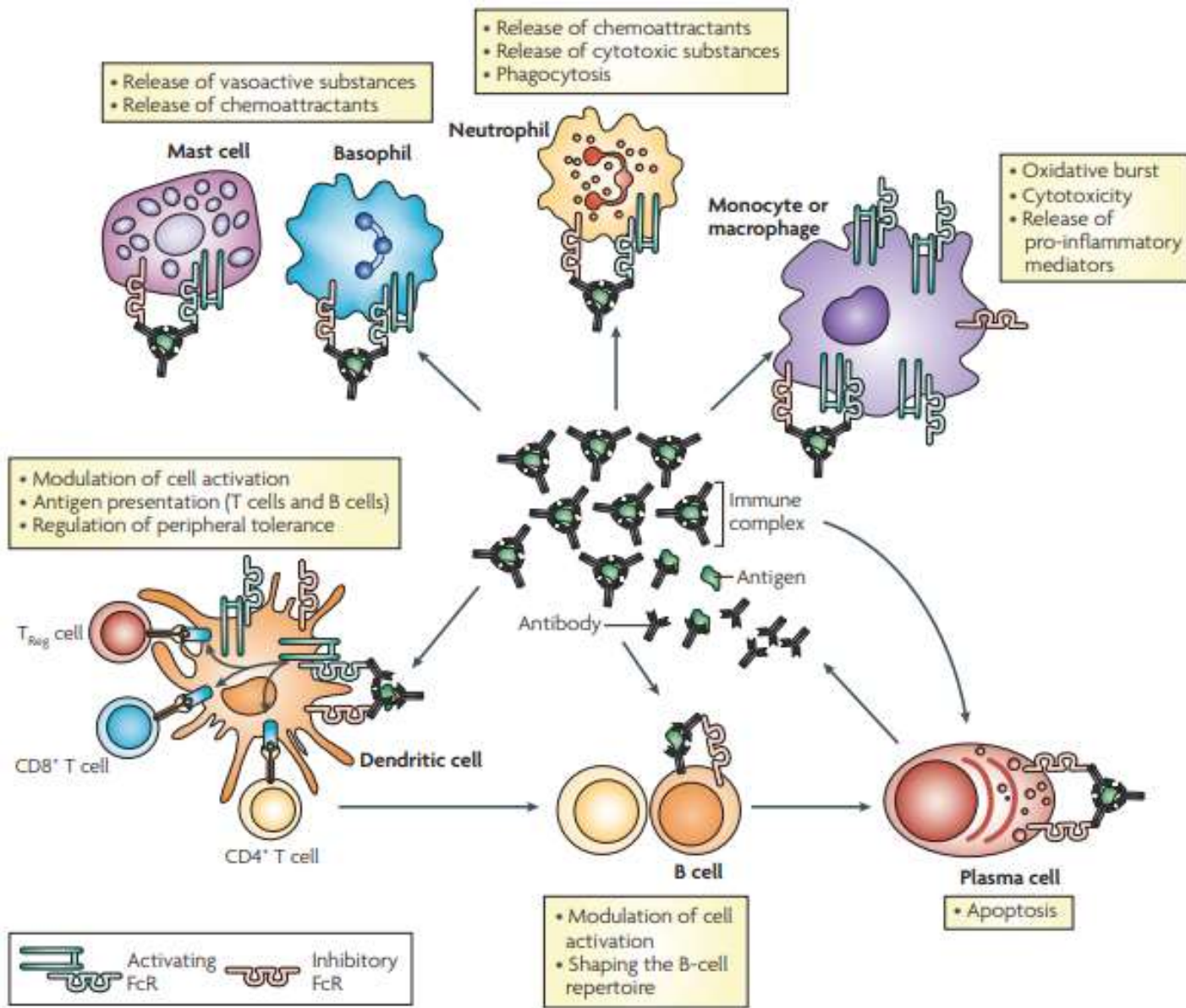
- IVIG anti-inflamatuar aktivitesi için Fc bölgesinde siyalik asite ihtiyaç olduğu görülmüştür.
- Proinflammatuar süreçlerde ve Oİ hastalıklarda IgG'nin siyalik asit içeriğinin azaldığı; siyalik asitten zenginleştirilmiş IgG verilmesiyle ise anti-inflamatuar regülasyonun başladığı bildirilmiştir.

Antikor dışı moleküllerin etkileri

- Solubl sitokin inhibitörleri, solubl CD4, MHC-II gibi birçok protein
- Stabilize ediciler (öz. şekerler!) etkin
- Maltoz ve sükroz PHA aracılı proliferatif yanıtları baskılar
- Maltoz: anti-CD3 aracılı yanıtları baskılar
- TGF β 1 ve 2 içerir \rightarrow antiproliferatif

Fc aracılı etkiler

- Glukokortikoid reseptör bağlanma afinitesinin arttırılması (DX ile sinerjik)
- Antikor yarı ömrünün azalması
 - Neonatal FcR üzerinden
 - Plazma Ig G düzeyi 2 katına çıkınca Ig yarı ömrü 21 günden 12 güne azalır
- Makrofajlar üzerindeki FcγR lerin saturasyonu → ADCC' in inhibisyonu
- Aktivatör FcR
 - IVIG; aktivatör reseptörlere yüksek afinite ile bağlanarak immünkompleks aracılı aktivasyonu azaltır
- İnhibitör Fc reseptörü
 - IVIG; FcRIIb reseptör upregulasyon sağlar.
 - Artmış olan inhibitör reseptörler daha çok sayıda immün kompleks ile bağlanır.
 - İnflamatuar yanıtı başlatacak immünkompleks azalır.
 - Ig G afinitesi düşük olduğundan bu etki yüksek dozlarda görülür.



Kullanım Alanları

- **İmmün yetmezlikler**
 - Primer ve sekonder
 - Antikor üretimini ya da fonksiyonunu etkileyen kalıtsal hastalıklar, KLL, MM, KİT sonrası immün yetersizlik, ağır protein kaybına yol açan durum
- **Nöroimmunolojik bozukluklar**
 - Kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati, multifokal motor nöropati, Guillain-Barré ve myastenia gravis
- **Otoimmün/inflamatuvar durumlar**
 - ITP, OİHA, otoimmün nötropeni, edinsel von Willebrand sendromu Kawasaki hastalığı, COVID-19 sonrası çocuklarda gelişen MIS-C ve erişkinlerde gelişen MIS-A
- **Enfeksiyonlar ve enfeksiyon ilişkili bozukluklar**
 - Anemi ile seyreden kronik parvovirüs enfeksiyonu, toksik şok sendromu, immün yetmezlikli ya da non-immün kişilerde temas sonrası kızamık profilaksisi, sepsi
- **Alloimmün süreçler**
 - Fetus ve yeni doğanın hemolitik hastalığı, post-transfüzyon purpurası, organ naklinde antikor aracılı rejeksiyon, orak hücreli aneminin hiperhemolitik krizleri

Romatolojik hastalıklarda IVIG kullanımı

- Kawasaki Hastalığı
- Çocuklarda en sık görülen vaskülit
- Aspirin birlikte yüksek doz IVIG koroner arter anevrizmalarının azaltılmasında etkili olduğu meta-analizlerle gösterilmiştir.
- → İlk 10 gün içinde ydIVlg+asa önerilir

Romatolojide IVIG kullanımı

□ Lupus ilişkili durumlar

• İmmün trombositopeni

- ydIVlg alanların %65'inde plt sayısı $>50 \times 10^9/L$ çıkmış olmakla birlikte bu etkinin geçici olduğu görülmüştür
- Ancak ciddi ve dirençli lupus ilişkili trombositopenide trombosit sayısının hızlı yükseltilmesinin gerektiği durumlarda düşünülebilir (C;III)

• Guillain-Barré sendromu ve kronik inflamatuvar demyelinizan PNP

- Kontrollü çalışma yok
- İlk 3 ay içinde olmak şartıyla denenebilir (C; III)

• İmmün hemolitik anemi de önerilmez (B; IIb)

- Yalnızca hayati risk oluşturan ağır vakalarda anemi ya da hepatomegali varlığında?

• Konjenital kalp bloğu proflaksisi (C;IIa)

- Öncesinde KKB öyküsü varsa

Romatolojide IVIG kullanımı

- İnflamatuvar miyozitler
- DM/PM- standart tdv dirençli olgularda, hayati-risk taşıyan olgularda steroid ihtiyacını azaltıcı ajan olarak ilk hatta (B;Ia)
- IBM te önerilmez (A, Ib)

Romatolojide IVIG kullanımı

› [Mod Rheumatol. 2022 Jun 4;roac057. doi: 10.1093/mr/roac057. Online ahead of print.](#)

The Therapeutic Efficacy and Safety of Intravenous

I • Tem 1919-May 2021

I • 17 olgu-kontrol/non-randomize çalışma ile 3 RKÇ'nin meta-analizi

- A
Z
S
A
P
- IVIG PM/DM'te
 - CK'yı iyileştirir
 - Kas gücü düzeltir (%77)
 - Özefagial tutulumu iyileştirir (%88)
 - Steroid ihtiyacını azaltır (%81.8)

Romatolojide IVIG kullanımı

□ Lupus ilişkili durumlar

- Alevlenmelerin kontrolünde
 - immunsupresyonu tolere edemeyecek genel durumu bozuk hastalarda (C;III)
- Gebelik
 - Tekrarlayan kayıpları olanlarda 'steroid-sparing' ajan olarak (A; Ib)
- Katastrofik AFA – PLEX e ek yararı yok
 - Ağır trombositopeni varlığı hariç(B;III)

Romatolojide IVIG kullanımı

- ANCA ilişkili vaskülitler
 - Dirençli, konvansiyonel tedavinin kontrendike olduğu ya da enfeksiyonun eşlik ettiği olgularda (B;IIa)

Pozoloji

- Antikor eksikliği olanlarda replasman için
 - Replasman dozu: 200-400 mg/kg 3 haftada bir
- İmmun ve inflamatuvar bozukluklarda immün-modülasyon için (hematolojik, romatolojik, nörolojik, dermatolojik hastalıklar)
 - Yüksek doz IVIg: 2gr/kg ayda bir

Yan Etkiler

- <%1 ciddi
 - %60 hızlı yan etkiler; ilk 6 saatte
 - %40 gecikmiş yan etkiler; 1 hafta içerisinde
- Baş ağrısı, mide bulantısı, miyalji, ateş, titreme
 - Deri reaksiyonları
 - Anafilaktik reaksiyonlar
- Migren tipi baş ağrısı
 - Aseptik menenjit
 - Volüm yüklenmesi
 - Böbrek yetmezliği
 - Trombotik olaylar
 - Hemoliz
 - Nötropeni
 - Tranfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı

Premedikasyon

□ Uygulamadan 30 dk önce

- Asetaminofen 650-1000 mg
- İbuprofen 400-800 mg
- Difenhidramin 25-50 mg
- Metil prednisolon 40-60 mg
- Uygulama öncesi iyi hidrasyon

Teşekkürler....

