



Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη: Μηχανισμός δράσης

Κλειώ Π. Μαυραγάνη

29.09.2023

9ο Περιφερειακό Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Πλασμαφαίρεσης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη:

- Τι είναι
- Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις
- Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις
- Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας



Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ -σφαιρίνη:

- Τι είναι
- Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις
- Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις
- Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Τι είναι

«Συμπυκνωμένο διάλυμα αποτελούμενο από ένα μείγμα ανοσοσφαιρινών προερχόμενο από 1.000 έως 100.000 υγιείς δότες»

Αντιγονικοί στόχοι

- ευρύ φάσμα βακτηρίων/ιών/άλλων μικροοργανισμών
- αυτοαντιγόνα
- αντισώματα (αντιδιοτυπικά αντισώματα)

Σύσταση: παρόμοια με το ανθρώπινο πλάσμα (IgG 90%, IgA, ίχνη άλλων ανοσοσφαιρινών, κυτταροκίνες, διαλυτοί υποδοχείς)

Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη:

- Τι είναι
- **Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις**
- Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις
- Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ποιες είναι οι βασικές θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία υποκατάστασης σε ανοσοανεπάρκειες
- Ανοσορυθμιστική και αντιφλεγμονώδης θεραπεία
 - Αιματολογικά και νευρολογικά νοσήματα
 - Οργανοειδικά και συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα
- Υπεράνοση θεραπεία
 - Ειδικές περιπτώσεις λοιμώξεων

TABLE 84.1 FDA-Approved Indications for IVIG

- Primary humoral immunodeficiency disease—as replacement therapy
- Immune thrombocytopenic purpura—to prevent severe bleeding
- Children with HIV/AIDS and recurrent infections—to prevent serious bacterial infections
- B-cell chronic lymphocytic leukemia with recurrent infections and humoral immune deficiency—to prevent bacterial infection
- Kawasaki disease—to prevent coronary artery aneurysms
- Bone marrow transplantation—to decrease risk of infection, interstitial pneumonia, and graft-versus-host disease in the first 100 days after transplantation
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
- Multifocal motor neuropathy

FDA, U.S. Food and Drug Administration; *IVIG*, intravenous immunoglobulin; *HIV*, human immunodeficiency virus; *AIDS*, acquired immunodeficiency syndrome.

“Εκτός ένδειξης” χρήση IVIG

- Δερματομυοσίτιδα
- Σκληρομυξοίδημα
- Μυασθένεια Gravis
- Πορφύρα Henoch-Schönlein
- Toxic shock syndrome
- Σηψαιμία νεογνών

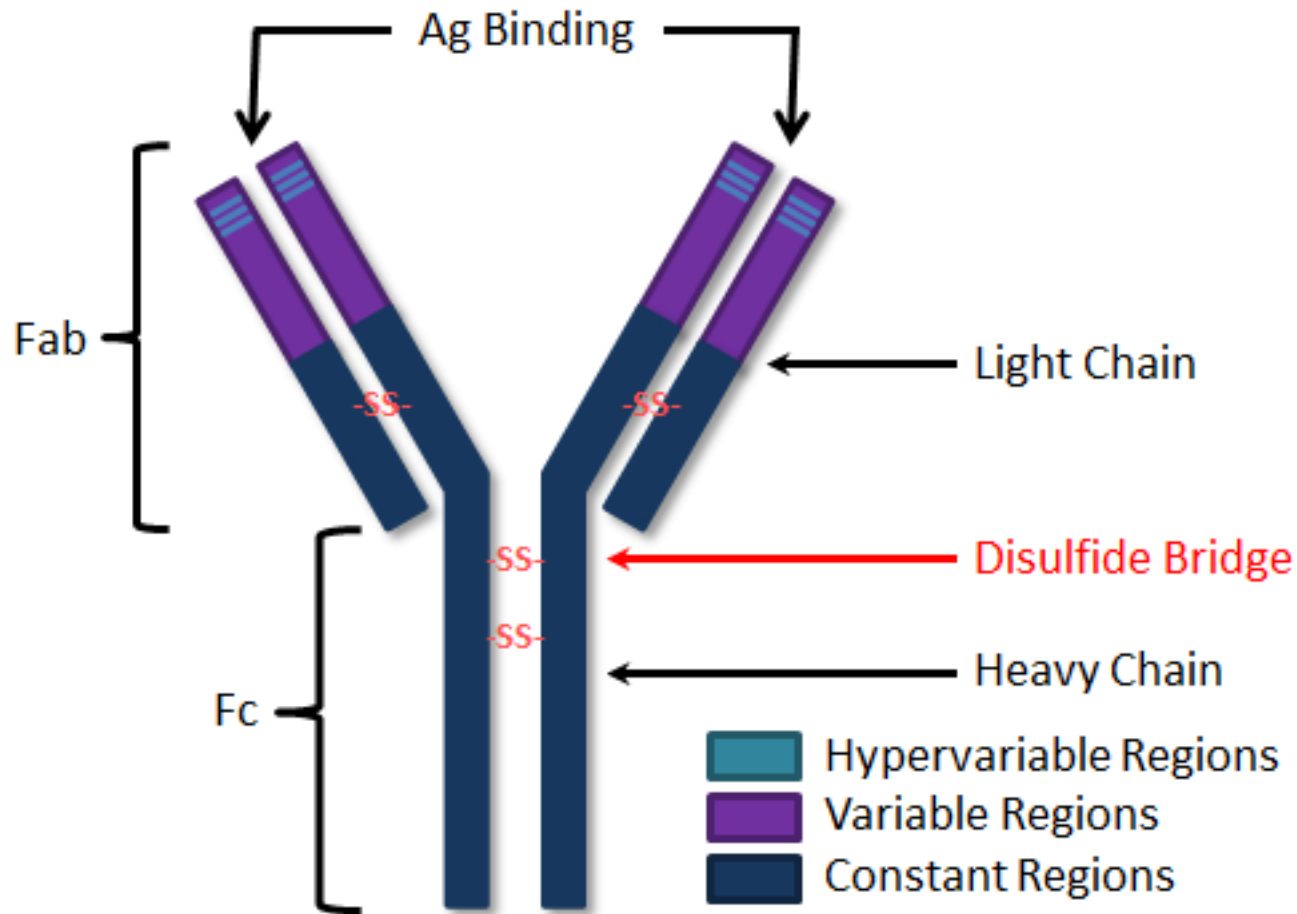
Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη:

- Τι είναι
- Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις
- **Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της**
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

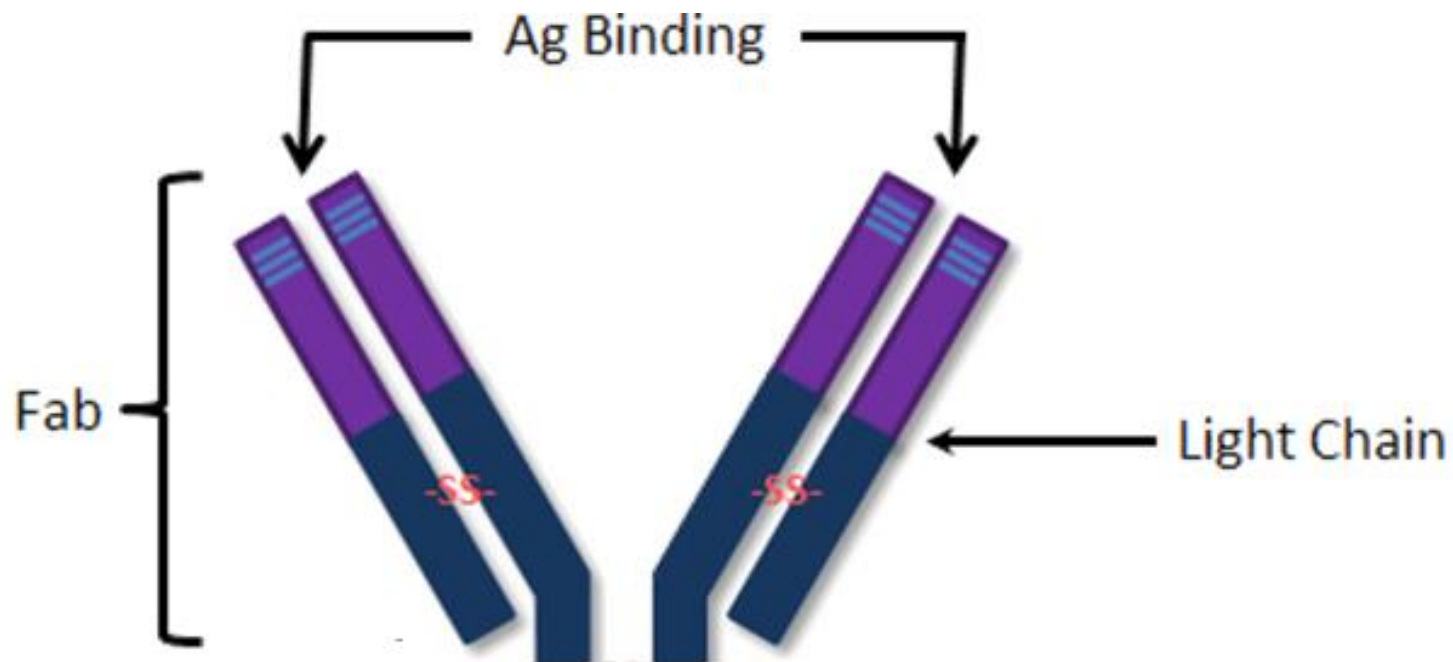
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης

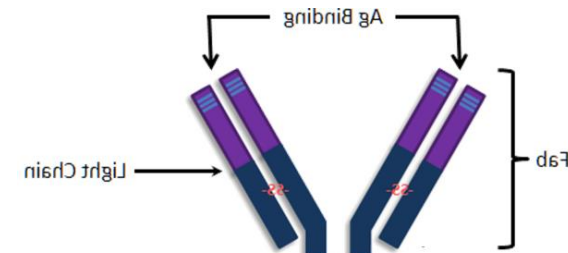
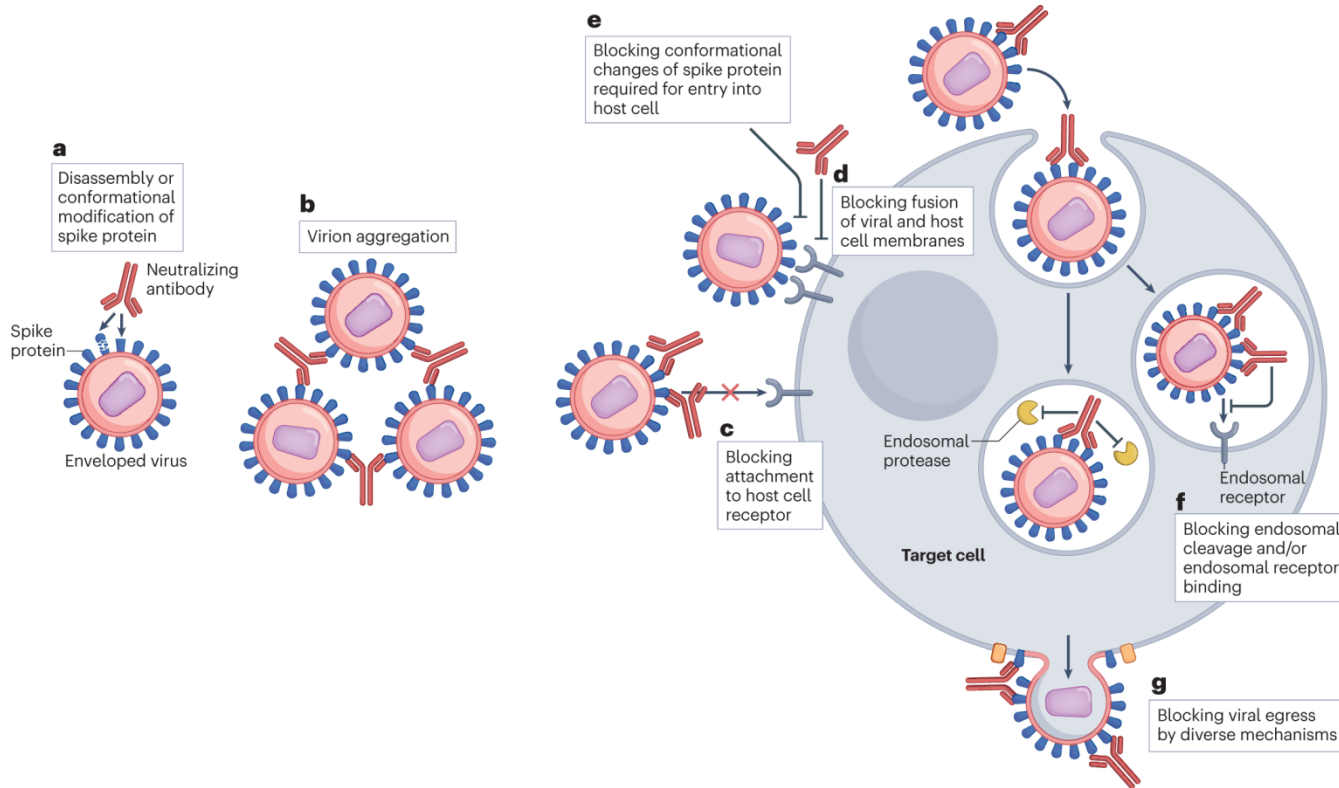


Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) Εξουδετερωτική δράση σε ιογενείς λοιμώξεις

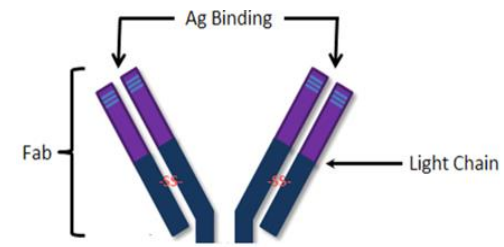


Nat Rev Immunol (2023).

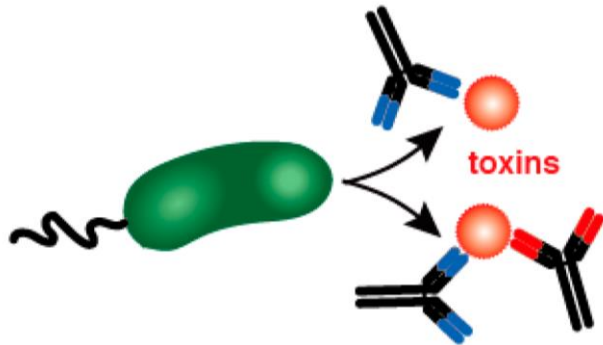
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης

Βακτηριακές Λοιμώξεις



Εξουδετέρωση τοξινών ή έκκριση τοξινών



Antibodies 2019, 8, 52.

<https://doi.org/10.3390/antib8040052>

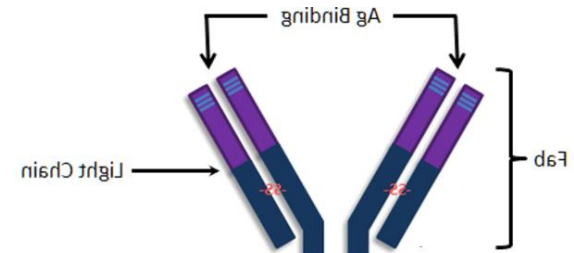
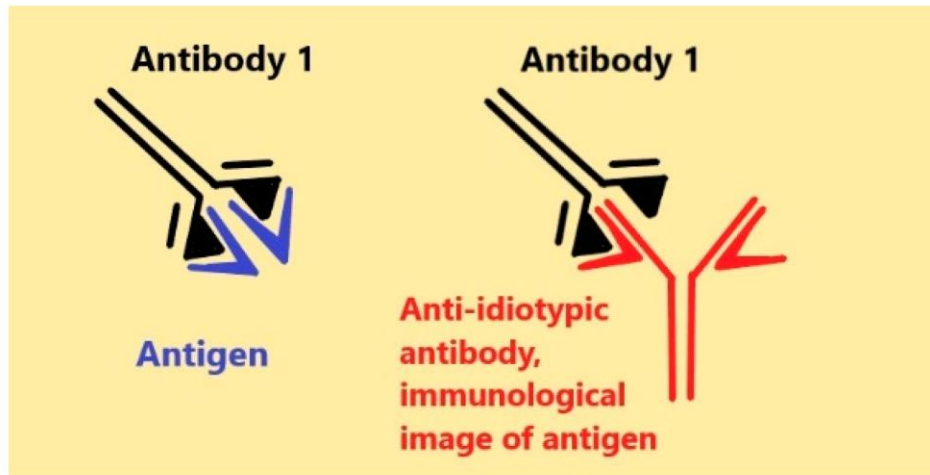
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Εξουδετέρωση δράσης παθογενετικών αντισωμάτων σε αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα

Αντιιδιοτυπικά αντισώματα

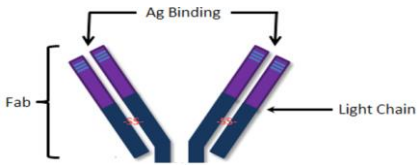
κατά

ANCA, Αντισώματα κατά γαγγλιοσιδίων/ μουςκαρινικών υποδοχέων



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

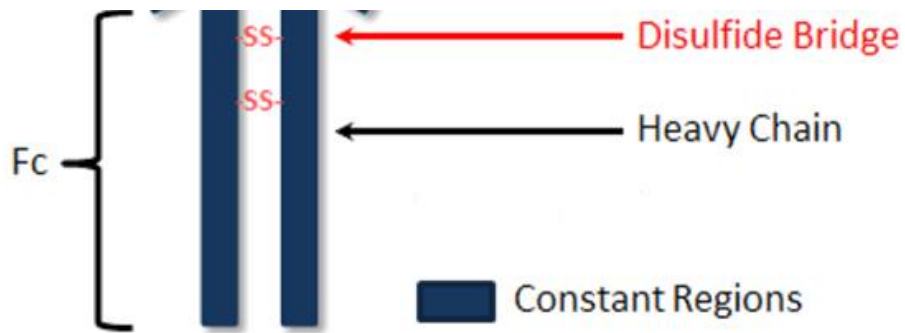
Εξουδετέρωση δράσης φλεγμονωδών μεσολαβητών από φυσικά αυτοαντισώματα σε αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα



- Κυτταροκίνες
- Χημειοκίνες
- Αποπτωτικά μόρια
- Αναφυλατοξίνες C3a και C5a
- Συστατικά συμπληρώματος (παρεμπόδιση δημιουργίας μεμβρανοεπιθητικού συμπλόκου στη δερματομυοσίτιδα)

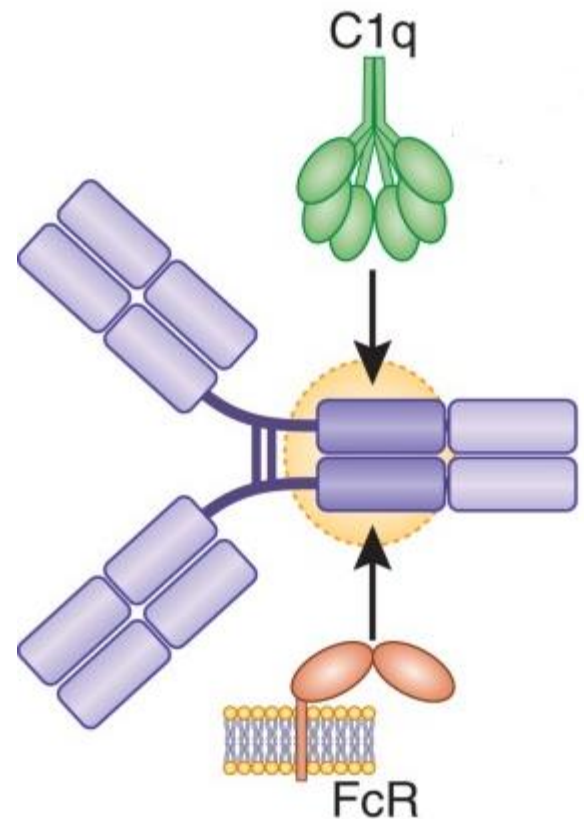
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης

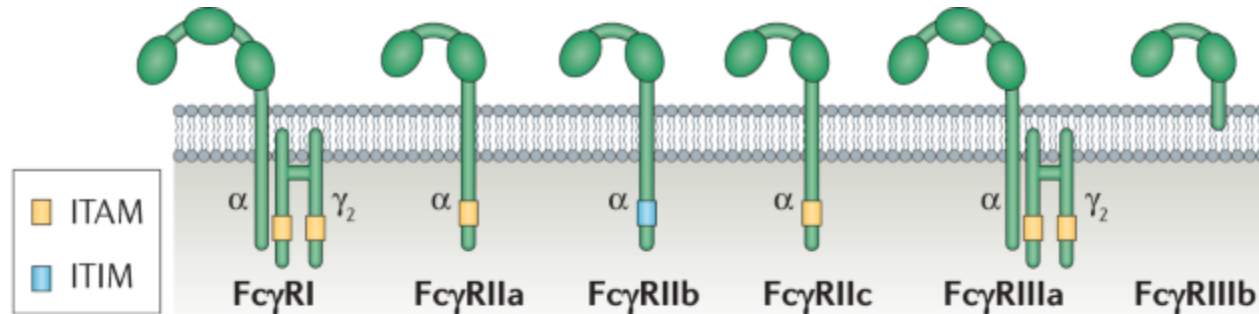


Αλληλεπίδραση Fc

- με υποδοχείς σε πολλά ανοσοκύτταρα
- με πρωτεΐνες συμπληρώματος



Παρουσία υποδοχέων Fc τμήματος των ανοσοσφαιρινών σε ευρύ φάσμα κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος



Neutrophils	#	+	+	-	-	+
Eosinophils	#	+	+	-	-	#
Monocytes	+	+	+	-	+/-	-
Macrophages	+/-	+	+	-	+/-	-
Dendritic cells	-/#	+	+	-	-/#	-
NK cells	-	-	-	*	+	-
B cells	-	-	+	-	-	-
T cells	-	-	-	-	-	-
Platelets	-	+	-	-	-	-
Basophils	#	+	+	-	-	+/-

Αλληλεπίδραση του Fc τμήματος των ανοσοσφαιρινών με υποδοχείς Fc: Διεγερτική ή Ανασταλτική Δράση

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
SEPTEMBER 2020

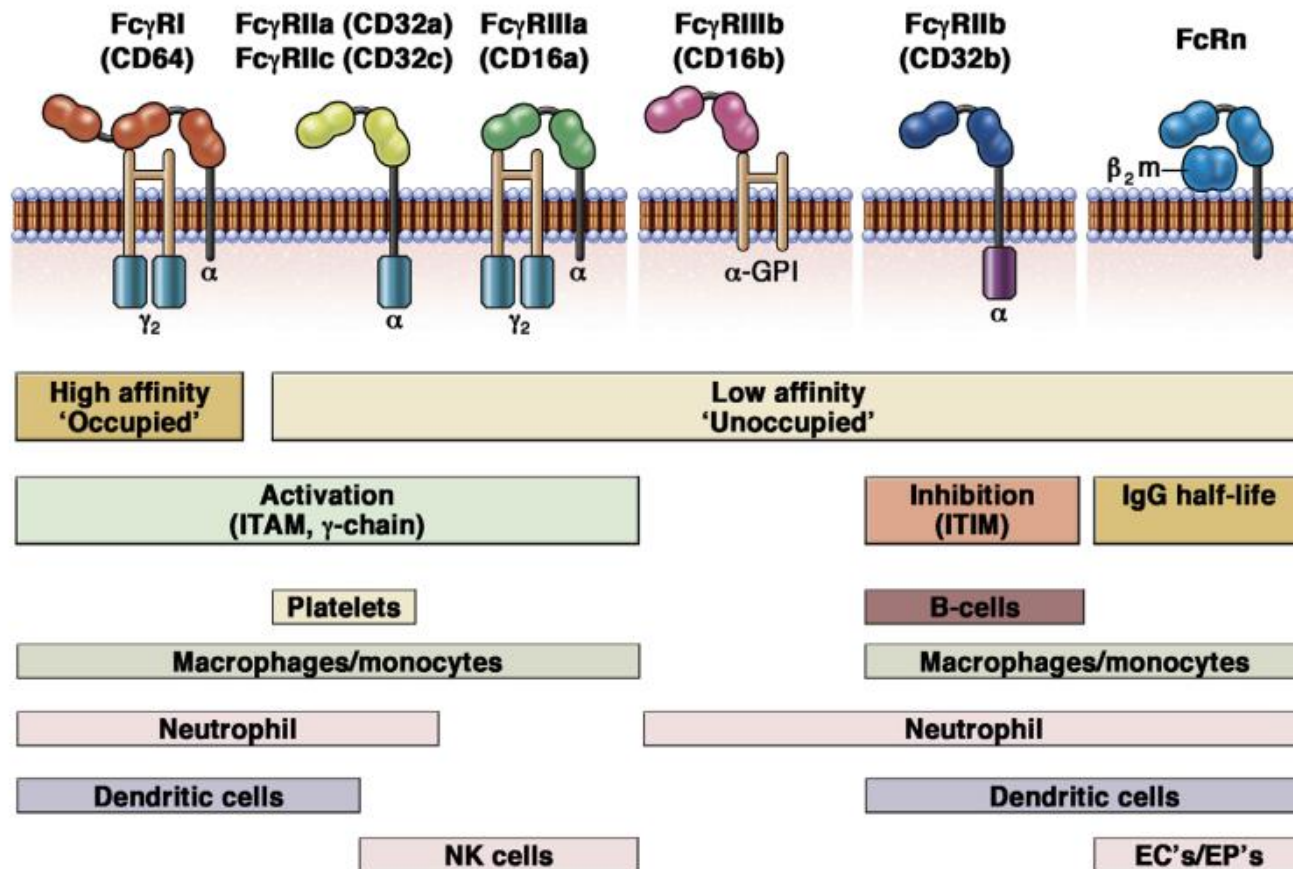
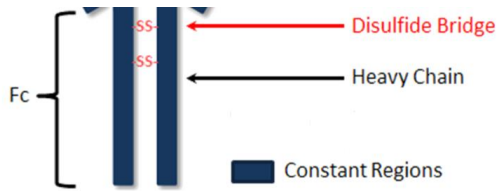
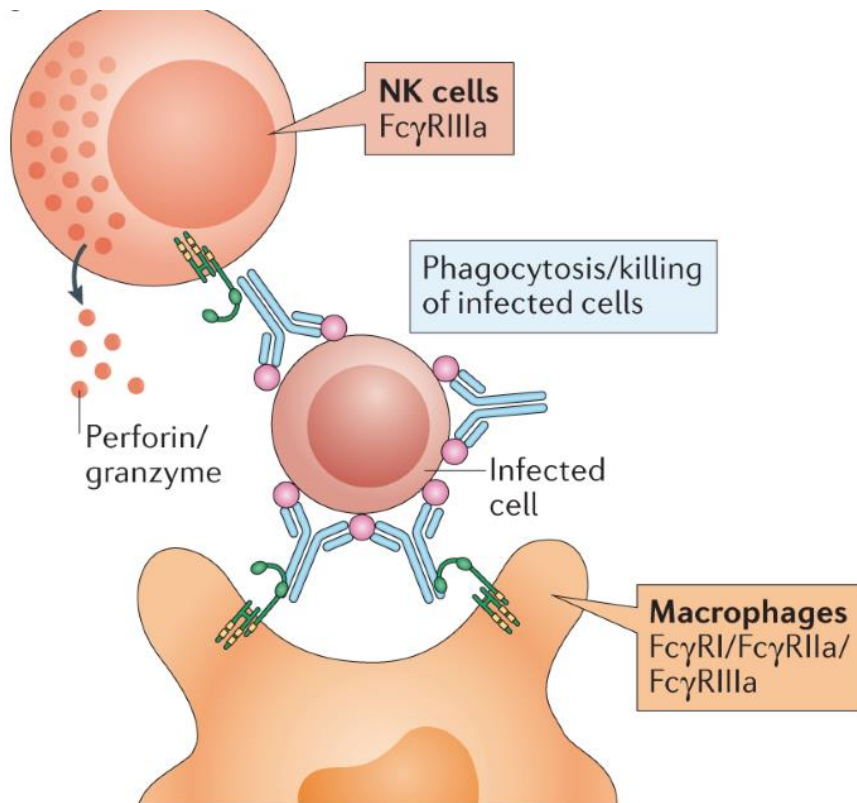


FIG 1. The human Fc γ receptor family. β_2m , Beta-2 microglobulin; EC, endothelial cell; EP, epithelial cell; GPI, glycosyl phosphatidyl inositol; ITAM, immunoreceptor tyrosine-activating motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-inhibitory motif; NK, natural killer. Adapted from Schwab and Nimmerjahn.³

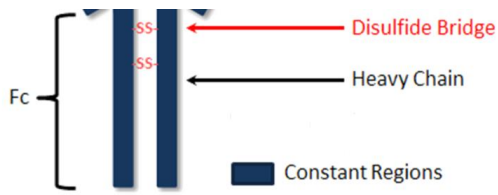


Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ενίσχυση φαγοκυττάρωσης και κυτταροτοξικότητας σε ιογενείς λοιμώξεις

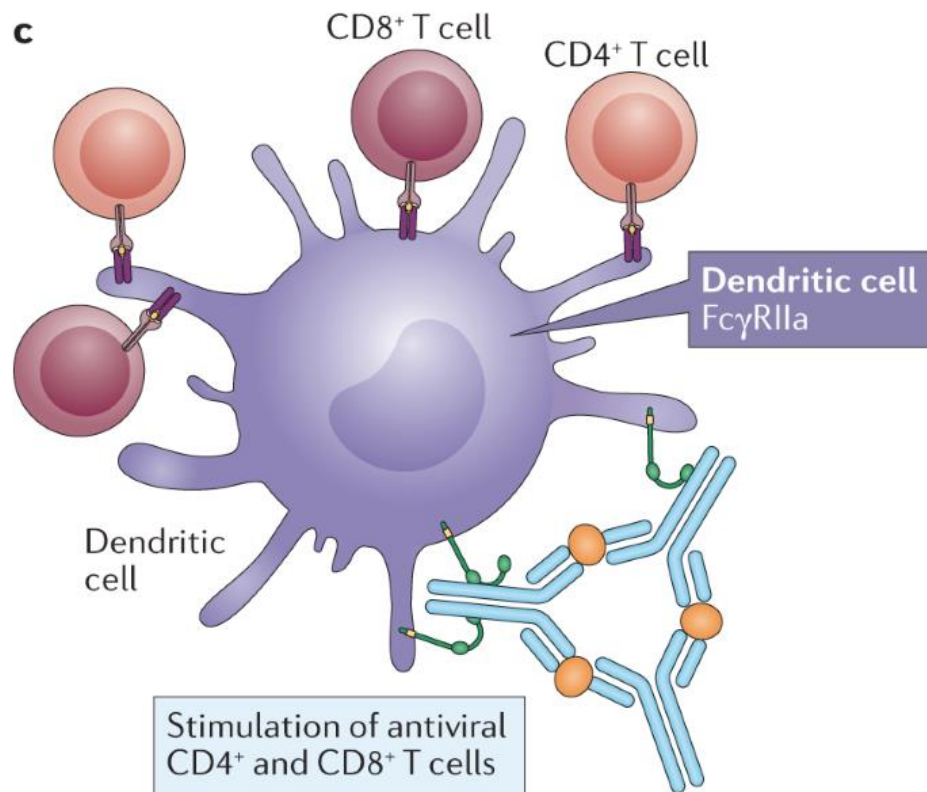


Nat Rev Immunol **20**, 633–643 (2020).



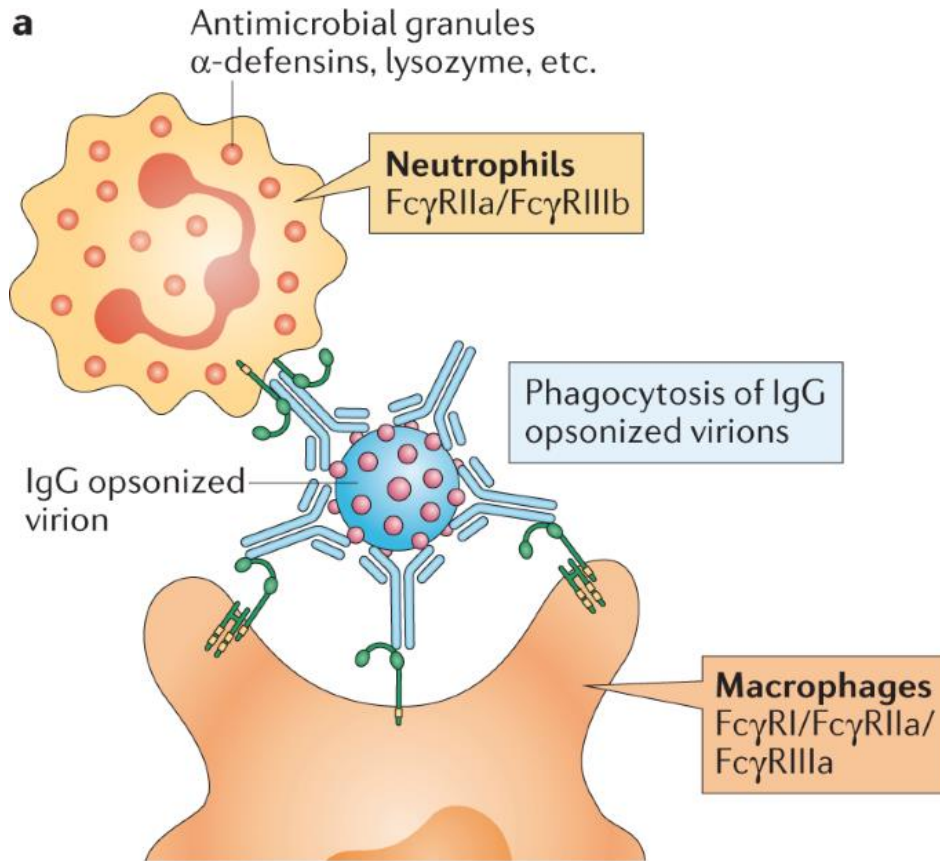
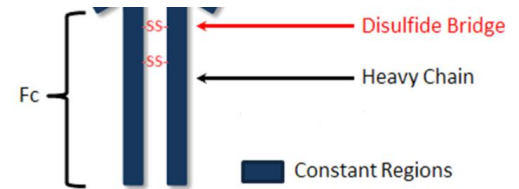
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ενεργοποίηση δενδριτικών κυττάρων σε ιογενείς λοιμώξεις



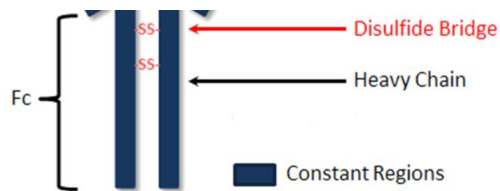
Nat Rev Immunol **20**, 633–643 (2020).

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης Λοιμώξεις



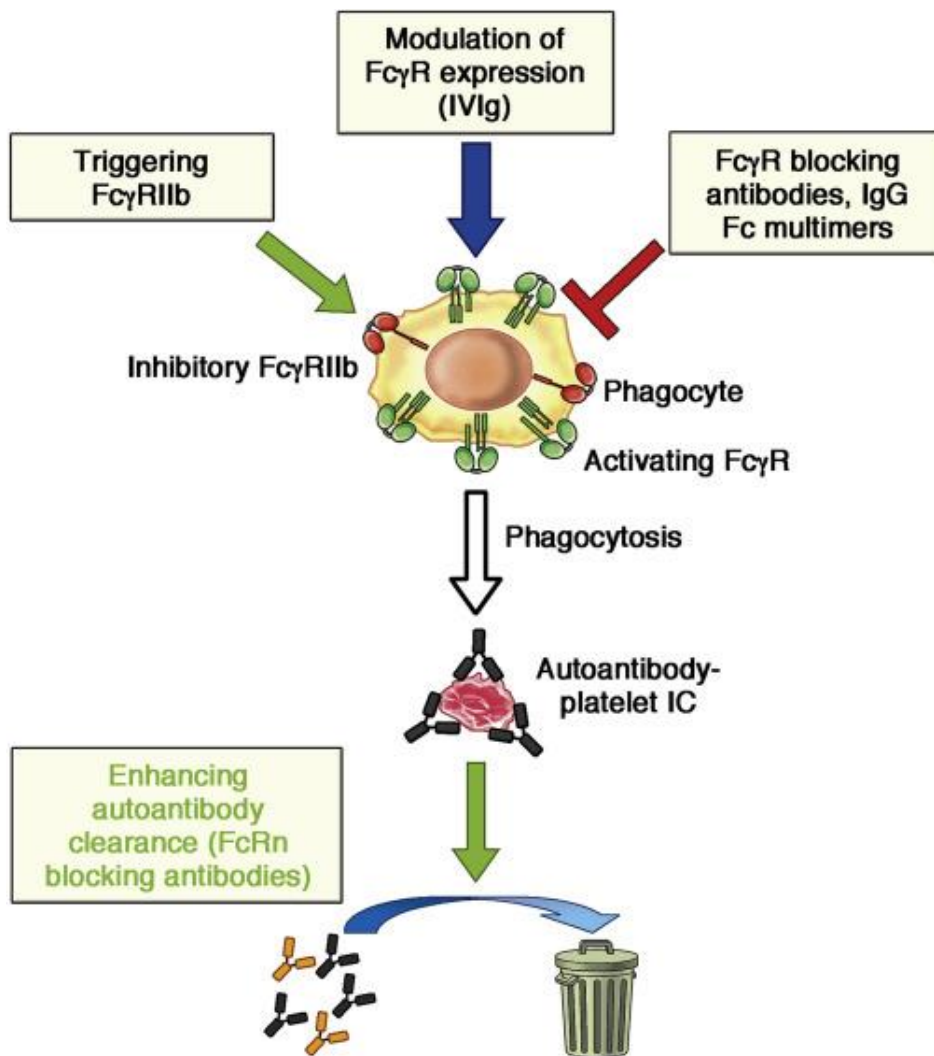
ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

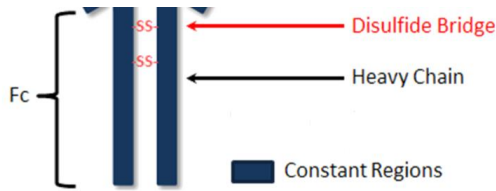
Nat Rev Immunol **20**, 633–643 (2020).



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

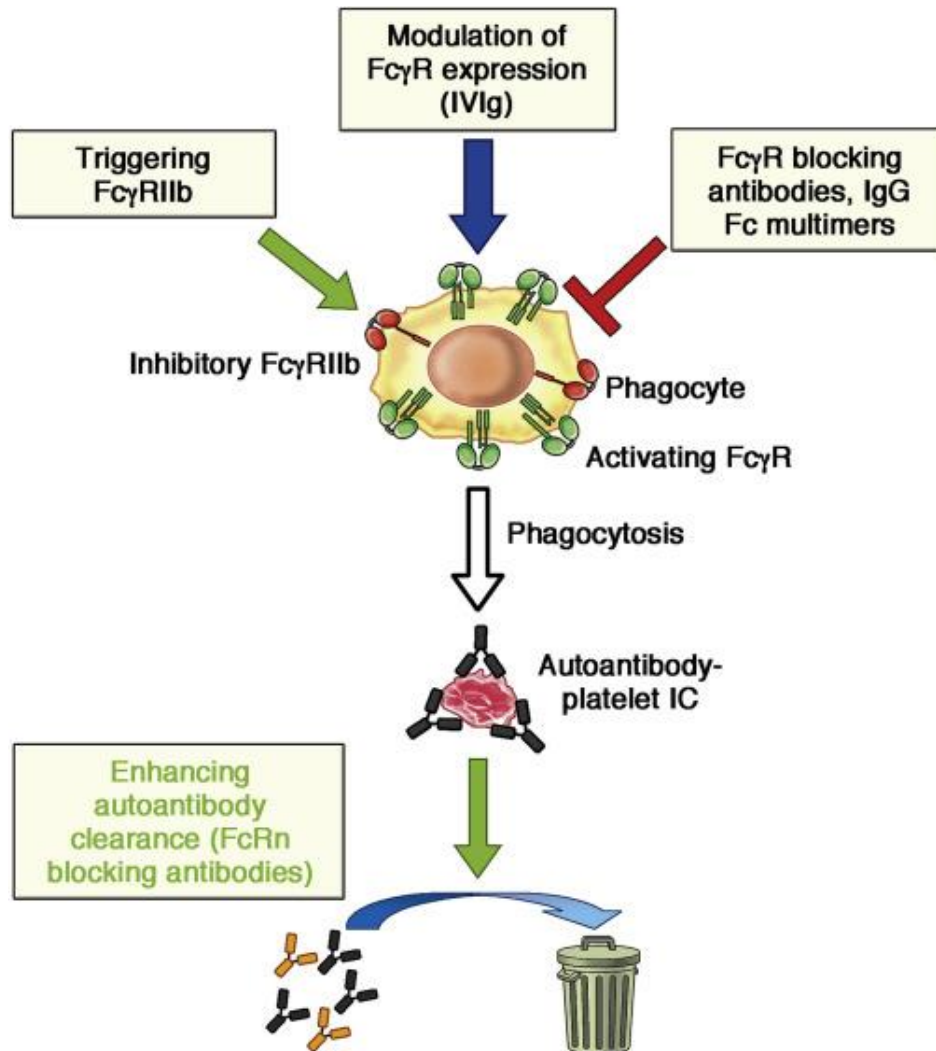
Αναστολή των Fc υποδοχέων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος σε χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα (3-4 φορές αυξημένη δόση)





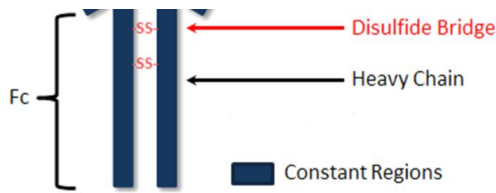
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Κατάληψη των νεογνικών Fc υποδοχέων: επιτάχυνση καταβολισμού των παθολόγων IgG σε χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα



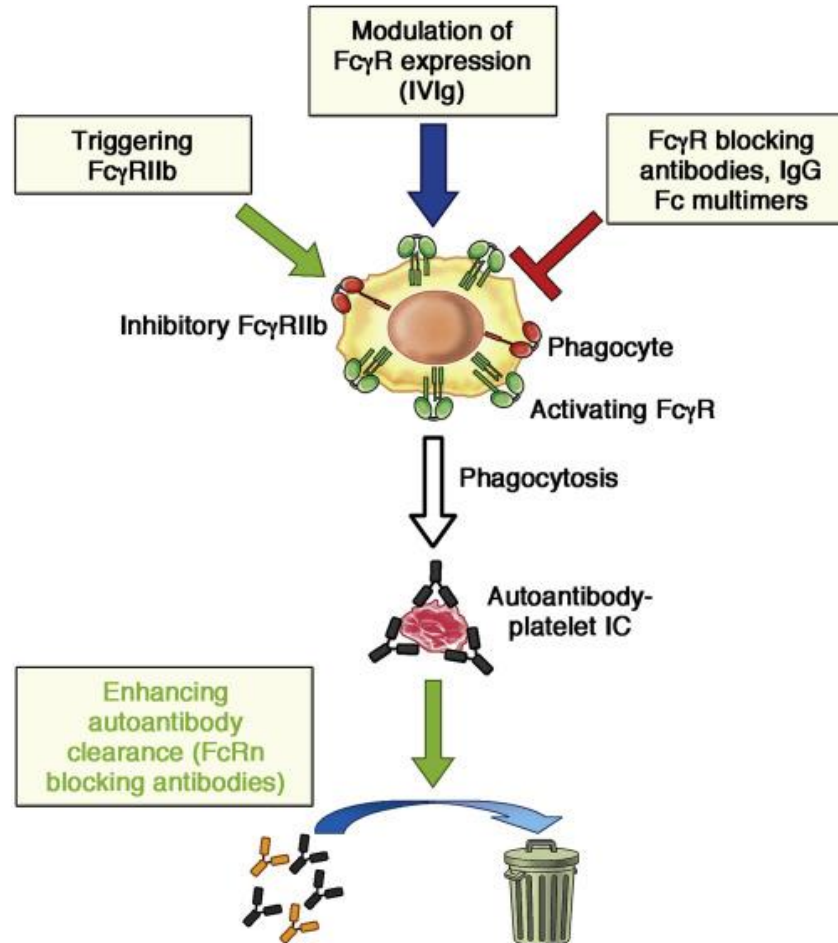
Νεογνικοί Fc υποδοχείς:

- διασφάλιση διαπλακουντιακής μεταφοράς IgG
- ανακύκλωση IgG



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Αρνητικά σήματα μέσω FcγRIIB υποδοχέα στα Β κύτταρα και μακροφάγα- μείωση παραγωγής παθογενετικών αυτοαντισωμάτων και καταστολή φλεγμονής σε χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

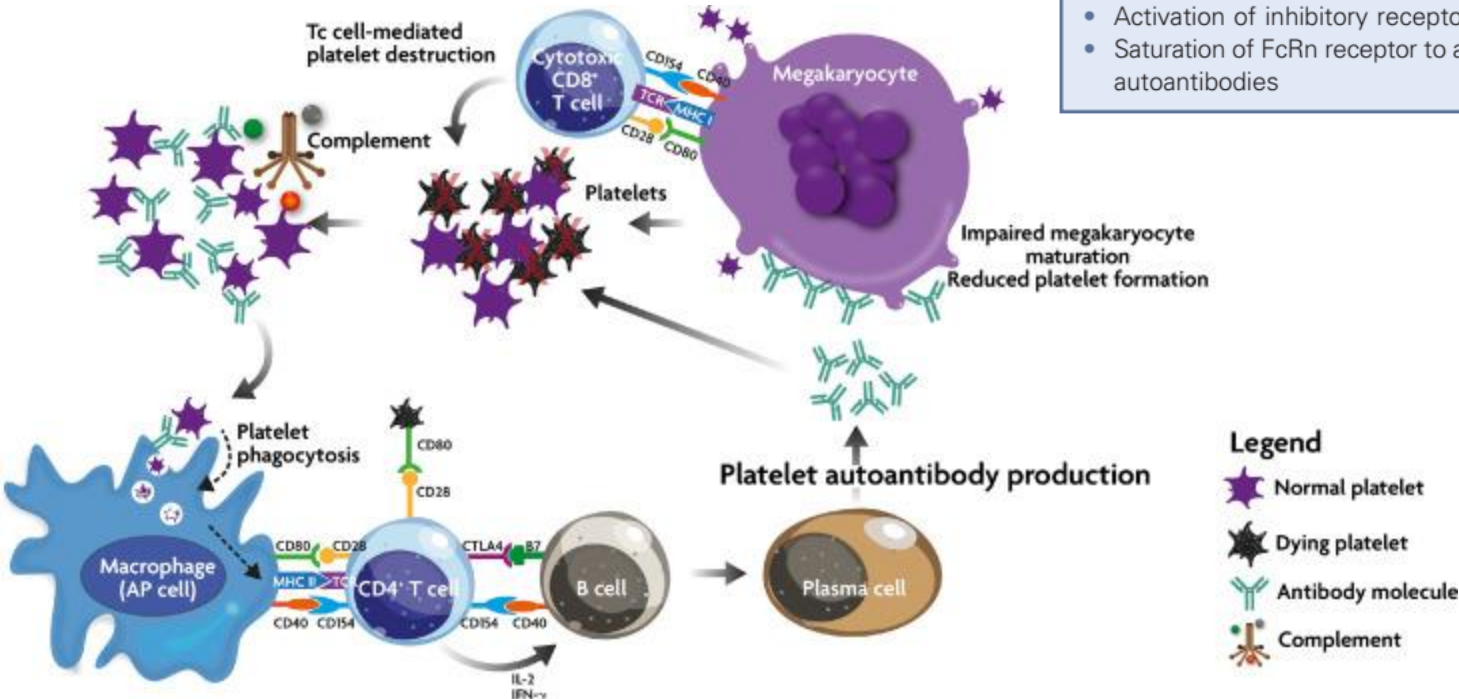
Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης

Αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Proposed Mechanisms of Action of intravenous immunoglobulin (IVIg) in Autoimmune Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

- Fc receptor blockade of reticuloendothelial system
- Fcγ receptor downregulation
- Idiotype–antiidiotype interaction between antiplatelet GPIIb/IIa auto-antibodies and the antiidiotypic antibodies in IVIg
- Activation of inhibitory receptor FcγRIIB
- Saturation of FcRn receptor to accelerate the catabolism of antiplatelet autoantibodies

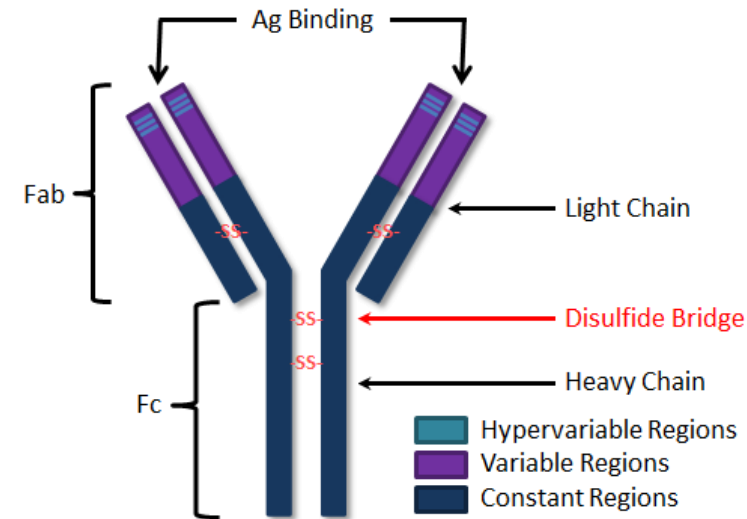


Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Μηχανισμός δράσης

Ανοσοανεπάρκειες

- Αντικατάσταση κατεχοχίνης της IgG
- Αδρανοποίηση τοξινών και ιών
- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Μεγαλύτερος αριθμός δοτών- μεγαλύτερη προστασία
- Επαγωγή ενεργού ανοσίας
 - τροποποίηση T κυτταρικής ανοσίας
 - αύξηση CD4 κυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων στην COVID
 - ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων



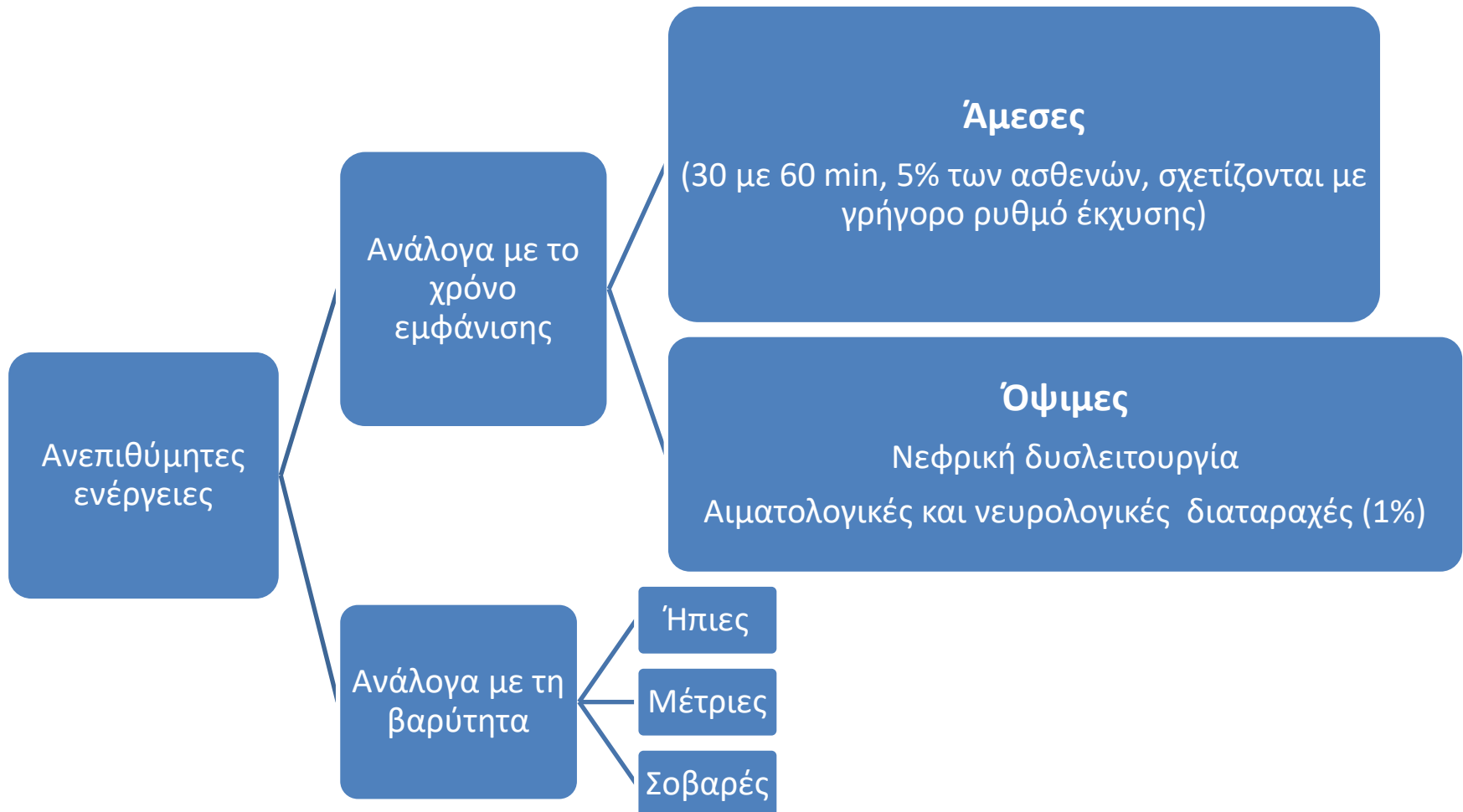
Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη:

- Τι είναι
- Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις
- Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της
- **Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις**
- Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

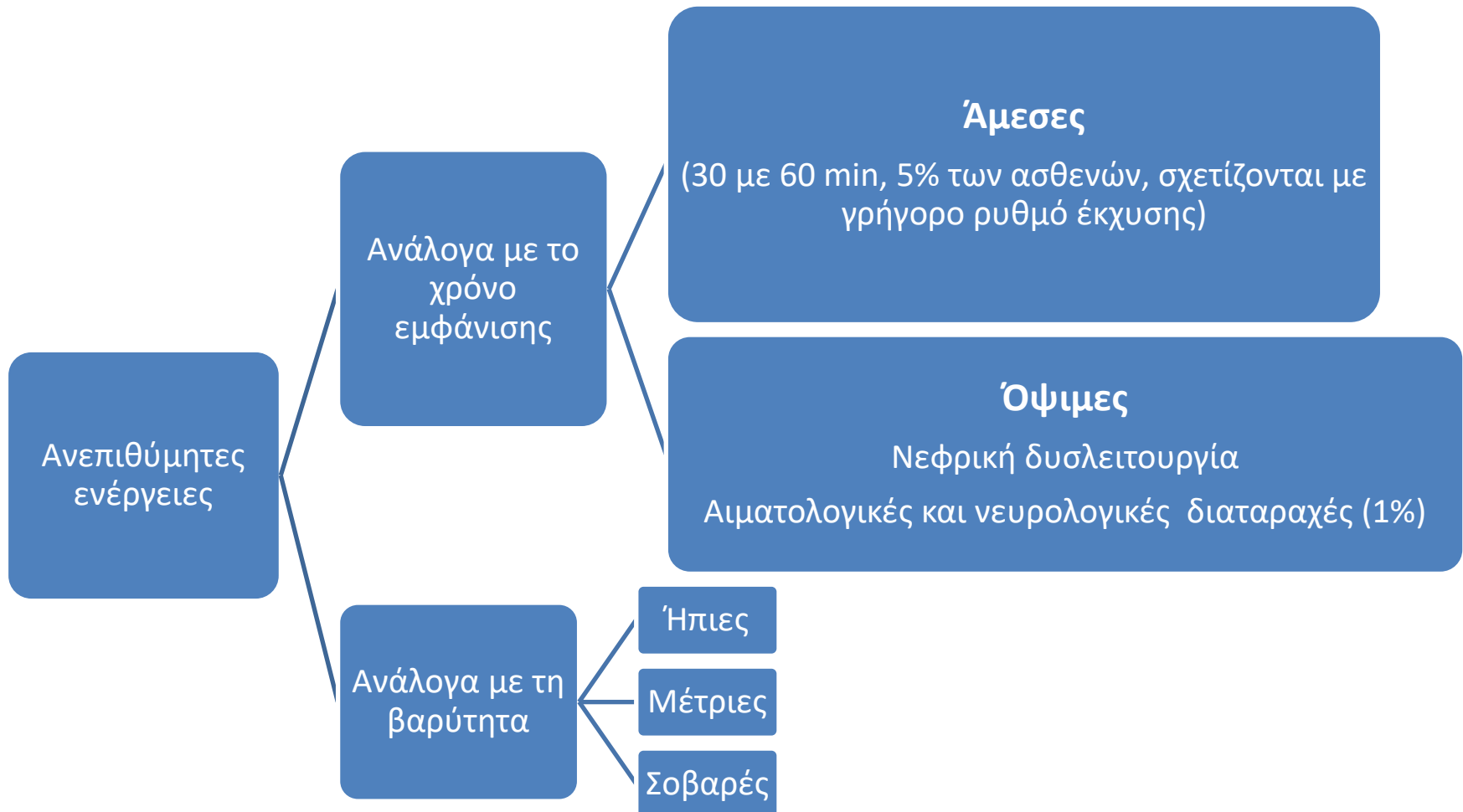
Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ανεπιθύμητες ενέργειες



Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ανεπιθύμητες ενέργειες



Σοβαρές παρενέργειες σχετιζόμενες με τη χορήγηση IVIG

- Κεφαλαλγία, μυαλγίες, οσφυαλγία, έμετοι, εξανθήματα, flushing, υπόταση
- Αλλεργικές αντιδράσεις, Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, άσηπτη μηνισγγίτιδα, TRALI

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ανεπιθύμητες ενέργειες- Μηχανισμός γένεσής τους

Αντιδράσεις των συσσωμάτων της IgG με Fc υποδοχείς και απευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Αντενδείξεις-Προφυλάξεις

- Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή διαβήτη: να αποφευγονται προϊόντα με σάκχαρα ως σταθεροποιητικά προϊόντα
- Υπερωσμωτικά σκευάσματα πρέπει να αποφεύγονται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας και ωσμωτικής νεφροπάθειας
- Προϊόντα περιέχονται υψηλές συγκεντρώσεις νατρίου πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση και καρδιακές νόσους.
- Σπάνιες οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις: αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς με IgA ανοσοανεπάρκεια
- Ο εμβολιασμός με MMR θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 9 μήνες πριν ή μετά την IVIG θεραπεία (αδρανοποίηση του εξασθενημένου ιού από IgG)

Περίγραμμα ομιλίας

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη:

- Τι είναι
- Ποιες οι θεραπευτικές ενδείξεις
- Ποιος είναι ο μηχανισμός δράσης της
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες
- **Ποιος είναι ο τρόπος παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας**

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Παρακολούθηση

- Αργή πρώτη έκχυση- Παρακολούθηση από έμπειρο ιατρό
- Προσοχή στα συγχορηγούμενα φάρμακα (πχ αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου)
- Μέτρηση IgG επιπέδων στον ορό + Κλινική ανταπόκριση
- Προσοχή σε ασθενείς με ομάδες αίματος Rh+ A, B, AB – πιθανότητα παρουσίας anti-A ή anti-B αντισώματα για την εμφάνιση αιμολυτικής αντίδρασης

Μηνύματα για το σπίτι

- Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη αποτελεί σημαντική θεραπευτική προοπτική σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκειες, λοιμώξεις και χρόνια αυτανοσα /φλεγμονώδη νοσήματα
- Αδρανοποίηση τοξινών, κυτταροκινών και παθογενετικών αντισωμάτων από το Fab τμήμα συμβάλλει στην αντιμικροβιακή και αντοφλεγμονώδη δράση της IVIG
- Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Fc τμηματος των ανοσοσφαιρινών της IVIG με αντίστοιχους υποδοχείς ανοσοκυττάρων και συμπληρώματος συμβάλλει στην αντιμικροβιακή δράση και ανοσορύθμιση

