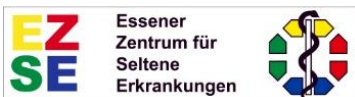


# Immunglobuline in der Neuropädiatrie

**Adela Della Marina**

Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie  
Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter  
Universitätsklinikum Essen

dsai SYMPOSIUM Immunglobuline – Essen, 16.11.2019



Translational  
Neuro- and  
Behavioral Sciences



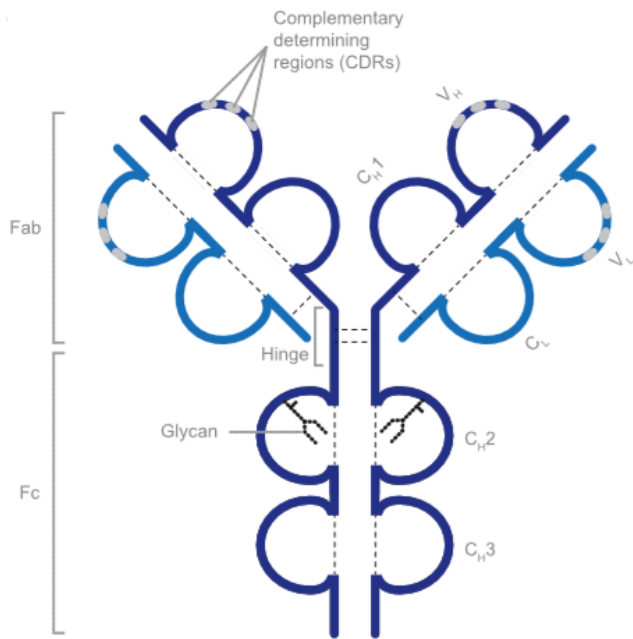
# Wie Alles begann...



- 1982 – intravenöse Immunglobulin (IVIg) – Gabe an den Patienten mit idiopatischer thrombozytopienischer Purpura (ITP) und Myasthenia gravis (MG) – guter Effekt auf beide Erkrankungen
- 1985 – IVIg – Gabe bei der autoimmunen peripheren Neuropathie (CIDP), dann erste, unkontrollierte Studie an 17 Patienten
- 1987 – IVIg – Behandlung des Guillain - Barré Syndroms (GBS)



# IVIg - Wirkmechanismen bei der Inflammation



- Antigen Erkennung durch die Fab –Region, Bindung durch die Fc Region
- Hochdosistherapie (1-2g/kg) = antiinflammatorisch und immunmodulatorisch wirksam
- Lebensdauer: 21 Tage

Neutralisierung der Auto-Antikörper (Ak) durch die idiopathische Auto-Ak

Inhibition der B-Zellen

Blockade des Fc - Rezeptors

Anti-idiotypisches Effekt auf die T Zellen

Verbesserung der CD8<sup>+</sup> Suppressor - Funktion

Neutralization der Superantigene

Modulation der Zytokinproduktion

Neutralization der proinflammatorischen Zytokine

Leistungssteigerung der regulatorischen Zytokine

Inhibition der Komplement-vermittelten Effekte

Induktion der Apoptose

Promotion der Remylinisierung



# Was ist mit evidence base?

## Primäre Indikationen

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

## Mögliche Indikationen

Polymyositis	Class IV
Neuromyelitis optica	Class IV
Autoimmune encephalitis	Class IV
Reflex sympathetic dystrophy	Class IV
Necrotizing autoimmune myositis	Class IV

## Keine Indikationen

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)



## Autoimmune Enzephalitis/Myelitis

- Klinik:
  - In Abhängigkeit der betroffenen Region und der nachgewiesenen Antikörpern verschiedene klinische Manifestationen möglich
- Diagnostik:
  - Liquorstatus, oligoklonale Banden
  - Nachweis spezifischer Auto-Ak in Liquor und/oder Serum
  - Bildgebung (MRT) – entzündliche Veränderungen



## Autoimmune Enzephalitis/Myelitis

- Therapie:
  - Steroide (Hochdosis Methylprednisolon-Therapie)
  - IVIG
  - Plasmapherese
  - Cyclophosphamid, Rituximab



## Juvenile myasthenia gravis

- Klinik:
  - belastungsabhängige Muskelschwäche
    - Okuläre Form: Ptosis, Ophthalmoplegie
    - Generalisierte Form: faziale Hypomimie, bulbäre Symptomatik, generalisierte Muskelschwäche
- Diagnostik:
  - Nachweis spezifischer Auto-Ak (ACh-Rez, MuSK, LRP4, Titin)
  - neurophysiologische Untersuchungen
  - Ansprechen auf Acetylcholin-Esterase-Hemmer



## Juvenile myasthenia gravis

- Therapie:
  - Acetylcholin-Esterase-Hemmer
  - Immunsuppression: Prednison/Prednisolon, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus
  - Exazerbation, myasthene Krise:
    - Immunglobuline
    - Plasmapherese
  - Thymektomie (wenn generalisiert und ACh-Rez positiv)





## Myasthenia gravis - Immunglobuline

- schwere Myasthenie, myasthene Krise, bei Steroid-Nebenwirkung als Erhaltungstherapie
- moderate bis schwere Myasthenie: Kein signifikanter Unterschied zu PP – Wirkung der IVIG langsamer
- Therapie der neonatalen Myasthenie
- Dosierung:
  - 2g/kg an 2 aufeinander folgenden Tagen – Symptombesserung nach 3-6 Tagen
  - 1g/kg bei neonataler Myasthenie



## Juvenile Dermatomyositis, Polymyositis

- Klinik:
  - Muskelschmerzen, CK-Erhöhung, Muskelschwäche, Hauteffloreszenzen
- Ätiologie: Bildung spezifischer oder assoziierter AutoAk
- Diagnostik:
  - MRT-Muskulatur, Nachweise spezifischer Antikörper, Muskelbiopsie



## Juvenile Dermatomyositis, Polymyositis

- Therapie:
  - Hochdosis-Methyprednisolon-Therapie, Prednison p.o., MTX
  - Eskalation/Nebenwirkungen: IVIG
  - Kontrollierte Studien für DM vorhanden
    - Dalakas MC et al., N Engl J Med 329:1993–2000
  - Dosierung: 2g/kg über 2 Tage



## Guillain – Barré (GBS) Syndrom

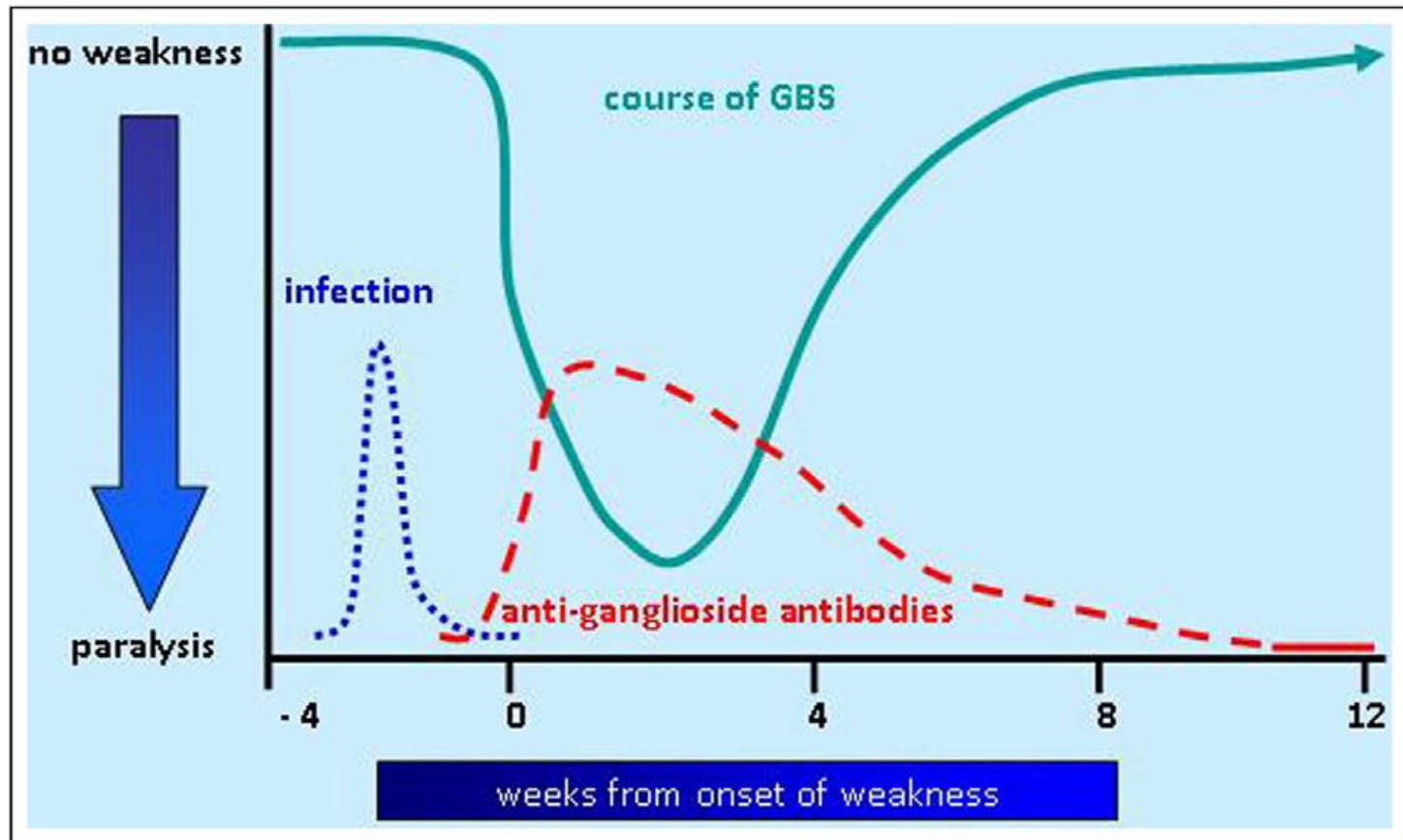
- Klinik:
  - zunehmende, distal beginnende motorische/sensorische Paresen, symmetrisch, aufsteigend, Peak nach 4 Wochen
  - meist monophasischer Verlauf
- Ätiologie:
  - Autoantikörper gegen verschiedene Ganglioside als Komponenten neuronaler Strukturen
  - „molecular mimicry“, z.B. Campylobacter jejuni



# Polyradikulitis

## Guillain – Barré Syndrom (GBS)

Progredienz der klinischen Symptome über 4 Wochen



## Guillain – Barré Syndrom (GBS)

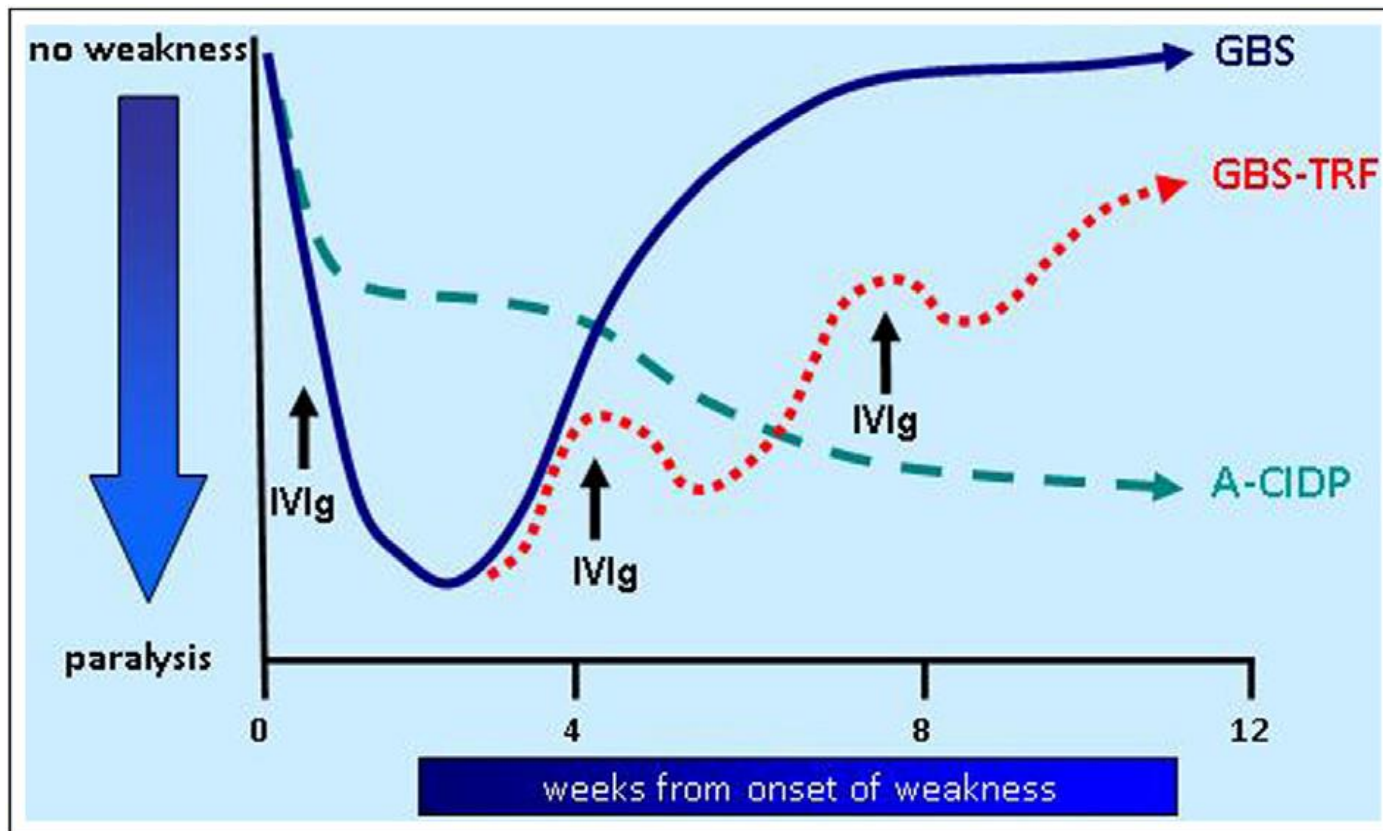
- Diagnose:
  - Klinik, Eiweißerhöhung im Liquor, leicht erhöhte Zellzahl, Nachweis GAD-Ak, Elektrophysiologie:
- Therapie:
  - IVIG
  - 2 g/kg über 5 Tage



# Polyradikulitis

## CIDP – chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

- DD GBS – protrahierter Beginn, meist über 8 Wochen



# Alles nebenwirkungsfrei?



- generalisierte Reaktion 1-15% (meistens 30 Minuten nach Beginn der Gabe)
  - Fieber, Myalgien, Übelkeit, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Tachypnoe, Hypotonie
  - schwere anaphylaktische Reaktion bei Patienten mit IgA-Mangel möglich
  - aseptische Meningitis, Lungenembolie, Hirninfarkt





# s.c. Immunoglobulin?



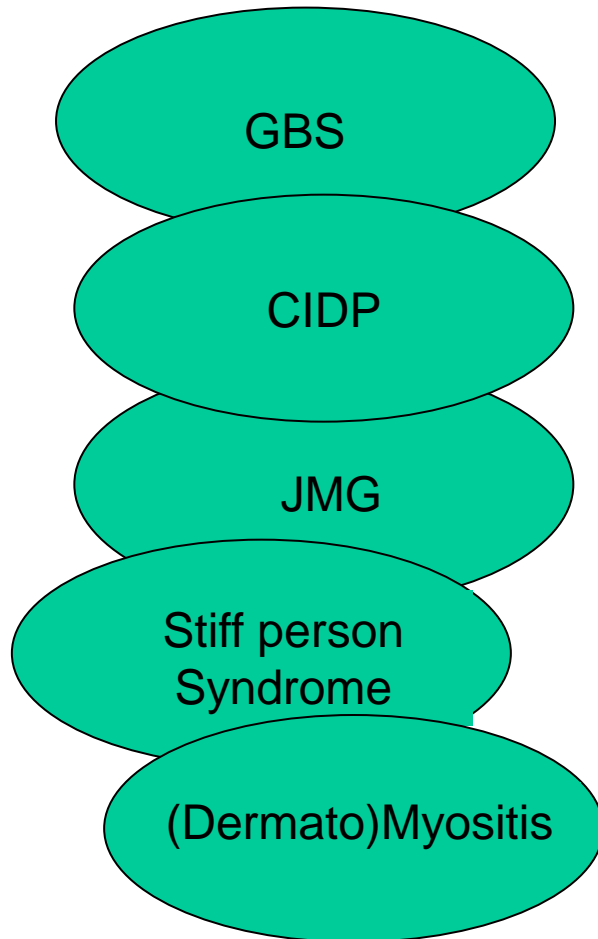
- Subcutaneous Immunoglobulin (Hizentra) in Patients With Dermatomyositis: A Proof of Concept Study
- Phase III Efficacy, Safety, and Tolerability Study of HYQVIA/HyQvia and GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG in CIDP
- A Multicentre randomiSed Controlled TRial of IntraVENous Immunoglobulin Versus Standard Therapy for Transverse Myelitis (STRIVE)

<https://clinicaltrials.gov>

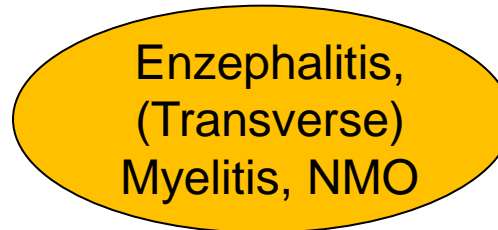


# IVIg in der Neuropädiatrie

## Indikation IVIG:



Weitere mögliche  
Indikationen?



...



**Pathophysiologie?**

**Kosten?**

**Ressourcen?**

